Der Wert der Kreatininbestimmung in Serum und Harn für die Beurteilung der Nierenfunktion bei Kranken mit Urolithiasis

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Sigrid Schwenn

1970

Saarbrücken

1971

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. C. E. ALKEN

DER WERT DER KREATININBESTIMMUNG IN SERUM UND HARN FÜR DIE BEURTEILUNG DER NIERENFUNKTION BEI KRANKEN MIT UROLITHIASIS

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
Homburg/Saar 1970

vorgelegt von
Sigrid SCHWENN
geb. am 5.4.1942 in Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. G. DHOM
Referent: Priv.-Doz. Dr. G. GUNDLACH

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 15.12.1970 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	3
1.1.	Die Bildung von Kreatinin im Stoffwechsel	3
1.2.	Die Ausscheidung des Kreatinin als Stoffwechselendprodukt	4
1.3.	Die Verwendung des Kreatinins zur Untersuchung der Nierenfunktion	4
2.	PROBLEMSTELLUNG	7
3.	MATERIAL UND METHODEN	8
3.1.	Krankengut	8
3.1.1.	Patienten mit Urolithiasis	8
3.1.2.	"Normalpersonen"	12
3.2.	Gewinnung des Untersuchungsmaterials	12
3.3.	Bestimmungsmethoden	13
3.4.	Statistische Berechnungen	14
4.	ERGEBNISSE UND BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	19
4.1.	Das Serumkreatinin	19
4.1.1.	Normalwerte und Werte bei steinkranken Erwachsenen	19
4.1.2.	Geschlechtsdifferenz	20
4.1.3.	Altersabhängigkeit	22
4.1.4.	Serumkreatinin bei Kindern und Jugendlichen	23
4.1.5.	Individuelle Schwankungen des Serumkreatinins	25
4.2.	Die Kreatininclearance	26
4.2.1.	Die glomeruläre Filtrationsrate	26
4.2.2.	Beziehungen zwischen Serumkreatinin und glomerulärer Filtrationsrate	28
4.2.3.	Die 24-Stundenclearance	28
4.2.3.1.	Die Kreatininclearance bei Normalpersonen	28
4.2.3.2.	Die Kreatininclearance bei Steinkranken	32

		Seite
4.2.3.3.	Geschlechtsdifferenz	35
4.2.3.4.	Grenzwerte und deren Beurteilung	35
4.2.3.5.	Einteilung der Grenzwerte	54
4.2.4.	Die 1-Stundenkreatininclearance	55
4.2.4.1.	Die Abhängigkeit der Clearance vom Serumkreatininwert	55
4.2.4.2.	Vergleich der Ergebnisse an konsekutiven Tagen	56
4.2.4.3.	Geschlechtsdifferenz	60
4.2.4.4.	Grenzwerte und deren Beurteilung	63
4.2.5.	Harnvolumen und Kreatininclearance	66
4.3.	Die Kreatininexcretion	75
4.3.1.	Bestimmung der Kreatininexcretion zur Kontrolle des korrekten Harnsammelns	76
4.3.2.	Ausscheidungsgröße und Geschlechtsabhängigkeit	79
4.3.3.	Kreatininausscheidung und Nierenfunktion	80
4.3.4.	Schwankung der Kreatininausscheidung bei Mehrfachbestimmungen	81
5.	ZUSAMMENFASSUNG	87
6.	LITERATURVERZEICHNIS	90

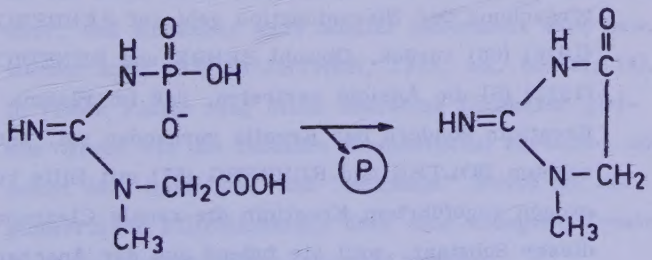
1. EINLEITUNG

1.1. Die Bildung von Kreatinin im Stoffwechsel

Kreatin wird in der Leber aus Glycin, der Guanidogruppe des Arginins und der Methylgruppe des Methionins synthetisiert. Über das Blut wird das Kreatin an den Muskel abgegeben und dient phosphoryliert in Form des Kreatinphosphats als Energiequelle.

Beim Abbau des Kreatinphosphats entsteht in nichtenzymatischer Reaktion spontan Kreatinin, das über die Niere mit dem Harn ausgeschieden wird.

Abb. 1



Kreatinphosphat Kreatinin

1.2. Die Ausscheidung des Kreatinins als Stoffwechselendprodukt

Nach Meinung der Lehrbücher ist die Ausscheidung des Kreatinins eine individuelle Größe. Sie hängt von der Masse der Skelettmuskulatur ab und ist umso größer je stärker diese entwickelt ist. Bei Zufuhr großer Mengen Kreatin oder stärkerem Umbau im Intermediärstoffwechsel z. B. bei Hunger, Diabetes, Fieber, Vergiftungen, Sauerstoffmangel, Hyperthyreosen und malignen Tumoren kann es zu einer vermehrten Kreatininausscheidung kommen, wenn das Speicherungsvermögen für Kreatin überschritten wird. Die Kreatininausscheidung ist unabhängig von der totalen Stickstoffausscheidung, bei fleischloser Ernährung ist sie ein Maßstab für die Muskelmasse (30).

1.3. Die Verwendung des Kreatinins zur Untersuchung der Nierenfunktion

Die Verwendung des Kreatinins als Substanz zur Untersuchung der Nierenfunktion geht auf REHBERG (1926) (66) zurück. Obwohl BEHRE und BENEDICT (1922) (6) die Ansicht vertraten, daß im Plasma kein Kreatinin sondern nur Kreatin vorhanden sei, untersuchten HOLTEN und REHBERG (67) mit Hilfe von exogen zugeführtem Kreatinin die renale Clearance dieser Substanz, weil sie fußend aus der Anschauung von CUSHNY (1917) (13) glaubten, daß die Niere Substanzen nur resorbieren aber nicht sezernieren könne. Die Autoren hofften, daß Kreatinin ausschließlich glomerulär filtriert würde. Diese Anschauung wurde in

den folgenden Jahren widerlegt. Für den aglomerulären Frosch durch MARSHALL und GRAFFLIN (1928) (52), den glomerulären Fisch durch SHANNON (1934, 1940) (zit. bei 31), für den Frosch durch SWANSON (1956) (88), für die Ratte durch FINGL (1952) (29), für den Primaten durch SMITH und CLARKE (1938) (85) und schließlich für den Menschen durch SHANNON (1935) (77). Es ließ sich zeigen, daß mit Hilfe von Paraaminohippursäure (PAH) die Clearance des exogenen Kreatinins beim Menschen (CRAWFORD, 1948) (zit. bei 31) und bei Kaninchen (ROSENFELD, 1954) (71) gesenkt wird. Zu ähnlichen Beobachtungen kam BUCHT (1949) (11) nach Verabreichung von Caronamid beim Menschen. Aber bis vor 20 Jahren hielt man daran fest, daß die Clearance des endogenen Kreatinins beim Menschen mit dem Glomerulumfiltrat identisch ist. (90, 60, 10, 69, 70).

Die Diskussion um die Brauchbarkeit der Kreatininbestimmungen und der Kreatininclearanceuntersuchungen ist bis heute nicht verstummt. Es besteht Einigkeit darüber, daß Kreatinin auch tubulär sezerniert wird bzw. werden kann (BAUMGARTNER, 1955, zit. bei 31; 74). In vielen Fällen mag diese Sekretion annähernd gleiche Werte wie die tubuläre Reabsorption erreichen und somit dazu beitragen, daß "normale" Werte für die glomeruläre Filtrationsrate über eine endogene Kreatininclearancebestimmung erreicht werden.

Hierbei ist immer die Meinung von SMITH (1951, 1956) (86, 87) zugrunde gelegt, daß die Nierenhämodynamik bei nierengesunden erwachsenen Personen von diäteti-

schen Einflüssen weitgehend unabhängig ist, Hund und Ratte verhalten sich anders. Bei ihnen bewirkt die Zufuhr von viel Kochsalz oder von großen Eiweißmengen eine Steigerung des glomerulären Filtrates um 100 % und mehr (82, 81, 94, 50).

Eine Erklärung für diese Artunterschiede wurde bisher nicht gegeben. In neuerer Zeit allerdings konnte auch für den Menschen nach Eiweißgaben ein Anstieg der Inulinclearance um 20 % festgestellt werden (62), ebenso stieg das Konzentrierungsvermögen des Harns (27).

Unter diesen Aspekten stellt sich die Frage, ob Kreatininbestimmungen besonders bei Kranken mit geschädigten Nieren eine Aussage über die Nierenfunktion zulassen.

2. PROBLEMSTELLUNG

Kranke mit Steinbildungen im Bereich der harnableitenden Wege weisen in einem hohen Prozentsatz (20 %) Schädigungen der Nieren auf. Diese Schäden frühzeitig zu erkennen, ist für die Diagnostik und Therapie der Urolithiasis bedeutungsvoll. Es soll daher an einem größeren Kollektiv von nierensteinkranken Patienten der Wert der Kreatininbestimmung in Serum und Harn in Hinblick auf die Beurteilung der Nierenfunktion und auf die Brauchbarkeit als Vergleichsparameter bei Mineralstoffwechselbestimmungen untersucht werden.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Krankengut

3.1.1. Patienten mit Urolithiasis

In drei Jahren 1966 - 1968 wurden insgesamt 848 verschiedene Patienten (452 ♂ und 396 ♀) mit Urolithiasis in der Urologischen Universitätsklinik Homburg stationär behandelt. Bei 526 Patienten konnten Steinanalysen durchgeführt werden.

In Tabelle 1 ist die Verteilung der Patienten nach Calciumoxalat- und Calciumphosphat-Steinen aufgeschlüsselt. Unter Calciumphosphat wurden auch alle calciumphosphathaltigen Mischkonkremente miterfaßt.

Tab. 1

Steinanalysen bei 526 Patienten der Jahre 1966 - 1968

	♂	♀
Calciumphosphat-Steine	49	81
Calciumoxalat-Steine	129	107
Calciumcarbonat-Steine	-	2
Harnsäure-Steine	79	34
Cystin-Steine	5	2
Mischsteine	18	20
	280	246

Bei 119 Männern und 80 Frauen mit calciumhaltigen Steinen dieser Gruppe wurden Stoffwechseluntersuchungen durchgeführt. Bestimmt wurden u. a. im Serum und Harn das Kreatinin, Calcium und Phosphor.

Zur Orientierung über die Zusammensetzung des Kollektivs in Bezug auf die Steinbildung vergl. die Tabellen 2 und 3.

Tab. 2

119 Männer mit calciumhaltigen Steinen

	Calcium-Oxalat	Calcium-Phosphat
einmalig rechts	17	-
einmalig links	23	1
einmalig beidseits	13	4
Rezidiv einseitig rechts	14	1
Rezidiv einseitig links	11	1
Rezidiv beidseits	28	6
	106	13

Tab. 3

80 Frauen mit calciumhaltigen Steinen

	Calcium-Oxalat	Calcium-Phosphat
einmalig rechts	8	3
einmalig links	14	6
einmalig beidseits	10	10
Rezidiv einseitig rechts	5	2
Rezidiv einseitig links	6	1
Rezidiv beidseits	7	8
	50	30

Der jüngste männliche Patient war 16 Jahre alt, der älteste 66 Jahre. Das Durchschnittsalter lag bei 42,8 Jahren. Bei den Patientinnen schwankte das Alter von 14 bis 68 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 42,6 Jahren.

12 Patienten mit nachgewiesenem Hyperparathyreoidismus wurden in die Untersuchungen miteinbezogen.

3.1.2. "Normalpersonen"

An 200 Männern und 150 Frauen im Alter von 20 bis 70 Jahren, die klinisch nierengesund waren, bestimmten wir unsere "Normalwerte" für Serumkreatinin.

Bei Kindern wurde zur Bestimmung des Normalwertes für Serumkreatinin ein Kollektiv von 47 klinisch nierengesunden Knaben im Alter von 3 bis 14 Jahren untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei 7,7 Jahren.

3.2. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Zur Untersuchung dienten Serum und Harn der jeweils angegebenen Sammelperioden. Blut wurde morgens nüchtern oder bei den 2 x 1-Stundenclearanceperioden um 9 Uhr in der Mitte zweier Sammelperioden entnommen. Die Stundenclearanceperioden wurden unter erhöhter Diurese durchgeführt. Hierfür erhielten die Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils ab 6,40 Uhr bis 9,40 Uhr alle 20 min 200 ml Tee verabreicht. Nach Entleerung der Blase um 8 Uhr wurde der Harn von 8 bis 9 Uhr und von 9

Uhr bis 10 Uhr gesammelt. Bei Frauen wurde grundsätzlich der Harn in den Stundensammelperioden durch während dieser Zeit liegenden Dauerkatheter gewonnen. Bei Männern erfolgte die Sammlung der Stundenharnmengen durch Spontanmiktion. Nur wenn eine Blasenentleerungsstörung vorlag (Restharn !) wurde ein Dauerkatheter bei Männern gelegt. Es wurden somit an zwei aufeinanderfolgenden Tagen vier vergleichbare Clearanceperioden erhalten. Die Patienten hielten von 7 bis 10 Uhr Bettruhe ein.

Die 24-Stundenharne wurden, wenn nicht anders vermerkt, an drei konsekutiven Tagen jeweils von 7 bis 7 Uhr gesammelt. Die Flüssigkeitsaufnahme wurde nicht vorgeschrieben, doch wurden alle Patienten zu reichlichem Trinken angehalten. Die Patienten erhielten eine normale Krankenhauskost. Bei 63 Patienten (39 Männer und 24 Frauen) sammelten wir mehr als fünf Tagesharne, so daß für diese Patienten die individuellen Tagesschwankungen errechnet werden konnten. Die mittlere Anzahl von Tagesperioden pro Patient dieses Kollektivs betrug 9,7 Tage.

3.3. Bestimmungsmethoden

Da zwischen Plasma- und Serumkreatinin keine Unterschiede bestehen (33, 60, 70), führten wir die Kreatininbestimmung im Serum aus. Die Bestimmung des Kreatinins im Serum und Harn erfolgte mit Hilfe eines Autoanalyzers mit alkalischer Pikratlösung in einer Modifikation der von TECHNICON angegebenen Methode (32). Die Abtrennung vorhandenen Proteins erfolgte durch Dialyse.

In vergleichenden Untersuchungen lieferte die Serumkreatininbestimmung im Autoanalyzer und nach der Methode von POPPER, MANDEL und MAYER (60) im Bereich zwischen 0,6 und 2,0 mg% identische Werte (LANG und SCHIRMEISTER (76)). Zum andern ist die Methode nach POPPER, MANDEL und MAYER (1937) der von BOSNES und TAUTZKY (1945) und der von BROD und SIROTA (1948) angegebenen Methode vorzuziehen, da außer methodischen Gründen auch die sogenannten Nicht-Kreatinin-Chromogene nur gering erfaßt werden.

Die Körperoberfläche wurde aus Körpergröße und Gewicht nach der Formel von DUBOIS errechnet (24).

3.4. Statistische Berechnungen

Die Untersuchung der erhaltenen Meßwerte erfolgte unter der Annahme eines "normalverteilten" Kollektivs: Zur Bestimmung der Standardabweichung wird aus den N Messungen das arithmetische Mittel $\bar{x}$ der Meßwerte errechnet.

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_N}{N} = \frac{\sum x_i}{N}$$

Die Abweichungen der einzelnen Meßergebnisse von diesem Mittelwert (Einzelfehler) werden quadriert und summiert. Die Standardabweichung s ist dann definiert durch:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

wobei N - 1 die Anzahl der Freiheitsgrade n bedeuten. Aus rechentechnischen Gründen benutzen wir die folgende Umformung

$$s = \sqrt{\frac{x_i^2 - \bar{x}^2}{N - 1}}$$

Als Kennziffer für die Breite der Gaußkurve wird die Standardabweichung nur dem Betrage nach angegeben, obwohl sie als Wurzelausdruck doppeltes Vorzeichen besitzt.

Der Variationskoeffizient

$$V = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100\ (\%)$$

entspricht dann der mit dem Mittelwert als Einheit bestimmten prozentualen Abweichung.

Prüfung auf Signifikanz von Unterschieden

Beim Vergleich von 2 Meßserien mit N_1 bzw. N_2 Messungen lassen sich die erhaltenen Mittelwerte $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ dann als signifikant voneinander abgrenzen, wenn

$$\frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_0} \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}} = t \geq t \quad (P, n)$$

s_0 ergibt sich aus der Formel:

$$s_0 = \sqrt{\frac{\sum x_{i1}^2 - N_1 \bar{x}_1^2 + \sum x_{i2}^2 - N_2 \bar{x}_2^2}{N_1 + N_2 - 2}}$$

Hierbei ist t (P, n) eine mit Hilfe der Student-Verteilung errechnete Größe für die statistische Wahrscheinlichkeit P bei der Zahl der Freiheitsgrade n, wobei

$n = N_1 + N_2 - 2$ ist.

Voraussetzung für die Anwendung dieser Formel ist der ungefähr gleich große Zufallsfehler beider Meßserien.

Streuen die Meßpunkte nicht entlang einer glatten Kurve, sondern nehmen einen breiten Streifen ein, so kann man prüfen, ob ein stochastischer Zusammenhang zwischen beiden Größen besteht. Hierbei bleibt die Frage, ob diese Korrelation auch einem funktionellen Zusammenhang entspricht, offen.

Der Korrelationskoeffizient r ist ein Maß für die stochastische Abhängigkeit der Variablen. Bei r = 0 besteht keinerlei Abhängigkeit der betrachteten Variablen.

Je näher r an $\pm$ 1 kommt, um so "straffer" ist der beobachtete Zusammenhang.

Unter der Annahme einer linearen Abhängigkeit der beiden Größen ergibt sich:

$$r = \frac{N \cdot \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{\sqrt{\left[N \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2\right] \left[N \sum y_i^2 - (\sum y_i)^2\right]}}$$

oder nach Umrechnung

$$r = \frac{\sum x_i y_i - \bar{x} \sum y_i}{\sqrt{(\sum x_i^2 - N \bar{x}^2)(\sum y_i^2 - N \bar{y}^2)}}$$

Der Korrelationskoeffizient muß stets geprüft werden, ob er signifikant von Null verschieden ist.

Diese Sicherung erfolgt über

$$\frac{|r|}{\sqrt{1 - r^2}} \cdot \sqrt{N - 2} = t > t \quad (P_1 n)$$

Die Vertrauensgrenzen des Korrelationskoeffizienten werden nach "Normalisierung" über die Z-Transformation nach R. A. FISCHER bestimmt.

Diese Normalisierung findet sich errechnet in den GEIGY-Tabellen. (97, 18)

4. ERGEBNISSE UND BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

4.1. Das Serumkreatinin

In nahezu allen klinischen Laboratorien gilt die Serumkreatininbestimmung als feinster einfacher Indikator für die Nierenfunktion (73, 74, 76). Im Gegensatz zur Harnstoff- oder Rest-N-Konzentration (21, 76), die erst bei erheblicher Einschränkung der Nierenfunktion pathologisch ausfallen (64, 74), soll die Höhe des Serumkreatininspiegels außerdem weitgehend unabhängig von der Nahrungszufuhr (60, 23) und von extrarenalen Stoffwechselgrößen sein (53). Es erscheint daher von besonderem Interesse, den oberen Grenzwert des Serumkreatinins am eigenen Krankengut festzulegen und mit den in der Literatur angegebenen Werten zu vergleichen.

4.1.1. Normalwerte und Werte bei steinkranken Erwachsenen

Im Normalkollektiv nierengesunder Patienten unserer Klinik fanden wir für 200 Männer $\bar{x}$ = 1,01 mg% (s = 0,07) und für 150 Frauen $\bar{x}$ = 0,90 mg% (s = 0,14). (Tab. 4).

Als obere Grenze des Normalwertes für Serumkreatinin geben wir daher für Männer und Frauen 1,2 mg% an ($\bar{x}$ + 2s). In unserem Kollektiv der Steinpatienten wurde der niedrigste Wert mit 0,7 mg% und der höchste Wert mit 3,3 mg% bestimmt. Das Steinkrankenkollektiv wurde in Gruppen nach der Höhe des Serumkreatininwertes eingeteilt.

4.1.2. Geschlechtsdifferenz

In unserem Steinkrankenkollektiv sind die Mittelwerte für Männer und Frauen hoch signifikant unterschieden ($P \leq 0,0005$). (Vergl. Tab. 4).

Tab. 4 Normalwerte Serumkreatinin bei Erwachsenen

Autor	Versuchspersonen				Serumkreatinin-Konzentration	
	Alter Jahre	Anzahl	Geschlecht ♂	Geschlecht ♀	$\bar{x}$	s
DUBACH (23)	15-69	2258	1151	1107	♂ 1,19 ♀ 0,96	0,33 0,28
DEUTSCH (16)	bis 60	123	95	28	♂ 1,0 ♀ 0,92	0,045 0,033
DOERING et al. (19)	♂ 45 ♀ 18-60	19	1	18	0,72	0,029
SCHIRMEISTER (74)	20-60	106	58	48	♂ 0,92 ♀ 0,76	0,11 0,09
eigene Werte	20-70	350	200	150	♂ 1,01 ♀ 0,90	0,07 0,14

Eine Geschlechtsdifferenz bezüglich des Serumkreatininspiegels wurde bereits von PLASS 1917 (59) festgestellt und in der Folgezeit wiederholt bestätigt. (59, 39, 5, 1, 2, 4, 12, 21, 24, 26, 40, 47, 48, 57, 75, 83, 91, 92, 98). Diese Geschlechtsdifferenz soll verschwinden so bald man das Körpergewicht auf fettfreie Masse korrigiert (21), auch von REUBI (64) wird eine Geschlechtsdifferenz verneint.

Für die Klinik wird man aber unterschiedliche Serumkreatininwerte bei den Geschlechtern berücksichtigen müssen, da im allgemeinen eine Umrechnung auf fettfreies Körpergewicht nicht erfolgen kann.

4.1.3. Altersabhängigkeit

Das von uns untersuchte Steinkrankenkollektiv war bezüglich der Altersverteilung nicht ausreichend, um signifikante Unterschiede des Serumkreatinin in Abhängigkeit vom Lebensalter festzustellen. Über die Altersabhängigkeit bestehen erheblich widersprechende Angaben (4, 46, 48, 73, 83). An einem großen Material konnten DUBACH (23) und SCHIRMEISTER (74) zeigen, daß vom 20. Lebensjahr ab keine Abhängigkeit des Serumkreatinins vom Lebensalter besteht.

Der von WATKIN und SHOCK (zit. bei 64) festgestellte altersbedingte Anstieg des Normalwertes für Serumkreatinin Nierengesunder soll letztlich doch durch nicht erkannte organische Nierenveränderungen, z. B. vasculärer Art, bedingt sein (64).

4.1.4. Serumkreatinin bei Kindern und Jugendlichen

In der Literatur (59, 74, 22, 48, 95, 28, 9) finden wir für den Normalwert des Serumkreatinins bei Kindern unterschiedliche Angaben (Tab. 5). Jugendliche im Alter von 15 bis 19 Jahren haben niedrigere Werte als Erwachsene, bei Kindern liegen die Werte beträchtlich tiefer (74, 73, 97, 95).

Wir untersuchten 47 klinisch nierengesunde Knaben im Alter von 3 bis 14 Jahren, um eigene Normalwerte für Kinder zu erhalten. (Abb. 2)

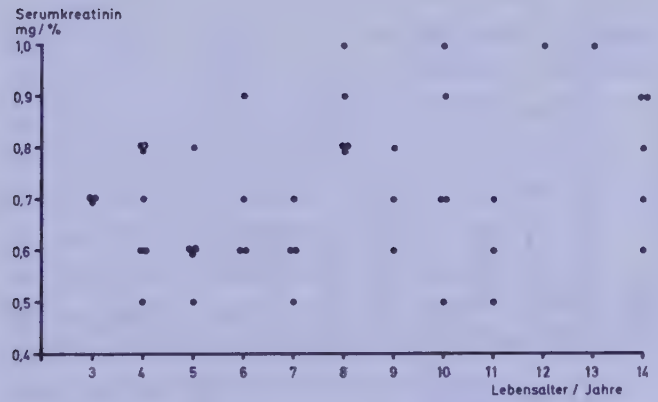


Abb. 2

Verteilung der Serumkreatininwerte bei 47 klinisch nierengesunden Knaben.

Tab. 5

Autor	Versuchspersonen				Serumkreatinin-Konzentration		
	Alter	Anzahl	Geschlecht ♂	♀	$\bar{x}$	s	Bereich
PLASS (59)	0 Tg.	9	-	-	1,07	0,19	0,78-1,33
SCHIRMEISTER et al. (74)	10-20 J.	21	11	10	♂ 0,74 ♀ 0,70	0,165 0,12	0,56-1,06 0,52-0,88
DOXIADIS et al. (22)	6-42 Mon.	14	-	-	0,60	0,17	0,46-1,03
JOSEPHSON et al. (45)	1-6 J.	25	-	-	1,19	0,22	0,9 -1,7
KUHLBÄCK et al. (48)	5-9 J.	16	8	8	♂ 0,64 ♀ 0,67	0,07 0,02	-
	10-14 J.	16	10	6	♂ 0,79 ♀ 0,86	0,03 0,06	-
	15-19 J.	19	9	10	♂ 1,03 ♀ 0,92	0,05 0,04	-
WINBERG (95)	56 Tg. bis ca. 2 J.	21	21	-	0,36	0,05	0,24-0,42
	ca. 4 1/2 - 7 J.	7	-	-	0,44	0,07	0,36-0,58
	Ca. 9-14 J.	5	-	-	0,67	0,09	0,59-0,82
FEER-KLEINSCHMIDT (28)	-	-	-	-	-	-	0,6 -1,2
BROCK (9)	-	-	-	-	0,75	-	0,5 -1,2
eigene Werte	3-14 J.	47	47	-	0,75	0,15	0,5 -1,2

Der Mittelwert lag bei $\bar{x}$ = 0,75 mg% (s = 0,15). Die obere Grenze des "Normalwertes" für Knaben dieser Altersgruppe liegt in unserem Kollektiv bei 1,0 mg% ($\bar{x} + 2$ s). Uns erscheint daher der von FEER-KLEINSCHMIDT und von BROCK mit 1,2 mg% angegebene obere Normwert zu hoch zu liegen. Der von JOSEPHSON angeführte Mittelwert mit 1,19 mg% und einem Normwert bis 1,63 mg% liegt danach absolut im pathologischen Bereich. Die hier angewandte Methode von BROD u. SIROTA liefert nach der Originalarbeit keine höheren Normalwerte (zit. bei 23) als z. B. die Methode nach POPPER (60), so daß sich die hierdurch erhöhten Werte nicht erklären lassen.

4.1.5. Individuelle Schwankungen des Serumkreatinins

Bei 63 steinkranken Patienten wurden Mehrfachbestimmungen an konsekutiven Tagen durchgeführt. Es wurden in diese Untersuchungen nur Patienten mit Bestimmungen an mindestens sechs Tagen einbezogen. In Einzelfällen führten wir Bestimmungen über 34 Tage aus. Bei den 39 Männern (mittlere Anzahl der Tagesbestimmung 9,7) dieser Untersuchungsgruppe lag die mittlere Standardabweichung bei 0,117 mit entsprechend einem Variationskoeffizienten von V = 10,3 %, wobei bei 10 Personen $s < 0{,}03$ und bei 3 Personen $s > 0{,}2$ war. Bei den 24 Frauen betrug die mittlere Standardabweichung ebenfalls 0,117 (V = 11 %), davon hatten 8 Patientinnen $s < 0{,}03$ und 3 Patientinnen $s > 0{,}2$. Hieraus ergibt sich, daß die Schwankungen im Kreatininwert für das Einzelindividuum an verschiedenen Tagen nicht kleiner ist als die Schwankungsbrei-

te im Normkollektiv. Für fast ein Drittel der Patienten (29 %) liegt allerdings eine erhebliche Konstanz der Werte vor, während etwa 10 % (6Patienten) erhebliche Schwankungen aufweisen. Die relative Konstanz des Serumkreatininwertes bei Einzelindividuen wurde immer wieder hervorgehoben (21, 26, 35, 61, 74). Andere Autoren dagegen berichten auch über größere Schwankungen (46, 92). Berücksichtigt man Patienten mit Niereninsuffizienz, d. h. mit mittleren Serumkreatininwerten von 1,3 mg% und größer, so findet man keine Änderung des Variationskoeffizienten. Bei 11 Männern und Frauen unseres Kollektivs beträgt der Variationskoeffizient 10,1 %. Das bedeutet andererseits, daß die absolute Schwankung des Serumkreatininwertes in dieser Patientengruppe mit höheren Kreatininwerten zunimmt.

Wir überprüften die klinischen Befunde derjenigen Patienten, die bei Mehrfachbestimmungen größere Schwankungen des Serumkreatininwertes aufwiesen und in der Mehrzahl der Werte jedoch im Normbereich lagen.

4.2. Die Kreatininclearance

4.2.1. Die glomeruläre Filtrationsrate

Zur genaueren Beurteilung der Nierenfunktion hat sich die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit Hilfe der Inulinclearance als am zuverlässigsten erwiesen. Im Vergleich zu der aufwendigen Inulinclearance kann bei der Anwendung von Isotopenclearance-

verfahren die Gefährdung des Patienten durch Harnwegskatheter vermieden werden, und außerdem ist die Belastung des Laboratoriums eine geringere (38).

Zu den zahlreichen Substanzen, die glomerulär filtriert werden, gehören Röntgenkontrastmittel vom Typ des Diatrizoat (z. B. Urografin (R)). Mit J^{131} markiert läßt sich eine gute Übereinstimmung der Urografinclerance mit der Inulinclearance feststellen (20, 15). Für ^{51}Cr markiertes EDTA, das ebenfalls ausschließlich glomerulär filtriert wird, wurden bereits 1966 (38), tierexperimentell vergleichbare Werte zur Inulinclearance gefunden. Die Brauchbarkeit der ^{51}Cr-EDTA-Methode für die klinische Nierenfunktionsdiagnostik wurde daraufhin von zahlreichen Untersuchern festgestellt (49, 55, 15, 38). Sowohl bei Nierengesunden wie auch bei Nierenkranken werden gute Übereinstimmungen zwischen Inulin- und ^{51}Cr-EDTA-Clearance berichtet (54, 15), aber nicht von allen Untersuchern bestätigt (36).

Neben den exogenen Clearancemethoden ist die endogene Kreatininclearance gebräuchlich. Der Aussagewert dieser Methode ist umstritten. Exogen zugeführtes Kreatinin wird nicht nur glomerulär filtriert sondern kann auch vom Tubulus sezerniert werden (21, 64). Außerdem ist gleichzeitig eine Rückresorption des Kreatinins möglich, die bei gesunder Niere etwa der Sekretion entsprechen soll. Bei Niereninsuffizienzen soll dies nicht mehr der Fall sein. Eine Abhängigkeit der Kreatininclearance von der Diurese wird von REUBI et al. (64) gefunden (37, 96). Diese Ergebnisse blieben jedoch nicht unwidersprochen (89).

4.2.2. Beziehungen zwischen Serumkreatinin und glomerulärer Filtrationsrate

Wir betrachten aufgrund unserer Normalwerte Serumkreatininwerte über 1,2 mg% als pathologisch. SCHIRMEISTER fand ab 1,3 mg% Serumkreatinin keinen Inulinclearancewert mehr im Normbereich. Im gleichen Kollektiv, das aus "Nierenkranken und Bluthochdruckpatienten" bestand, wurden zudem bei Kreatininwerten bis 1,0 mg% bereits über 60 % pathologische Inulinclearancewerte gefunden (74, 75). Andererseits werden bei erhöhten Plasmakreatininwerten noch bis zu 17 % normale Inulinclearancewerte gefunden (53). Da auch bei Werten unter 1,2 mg% an Serumkreatinin nicht mit einer normalen GFR gerechnet werden muß, sollte bei Vorliegen von klinischen Zeichen, die für eine Erkrankung der Nieren oder der ableitenden Harnwege sprechen, die Nierenfunktion durch Clearanceuntersuchungen bestimmt werden. Dieses trifft z. B. bei der operativen Therapie der Urolithiasis oftmals zu, besonders wenn eine Resektion von Nierenparenchym oder eine Nephrektomie erwogen wird.

4.2.3. Die 24-Stundenclearance

4.2.3.1. Die Kreatininclearance bei Normalpersonen

Seit den Untersuchungen von REHBERG (1926) (66) wird die Kreatininclearance zur Bestimmung der Größe des Glomerulumfiltrates verwendet. Wie u. a. GAYER und KRAMER (31) zeigen konnten, wird endogenes

Kreatinin mit großer Wahrscheinlichkeit jedoch auch tubulär sezerniert, so daß die Größe der Kreatininclearance nicht immer der GFR entsprechen muß. Die Autoren konnten nachweisen, daß die Steigerung des Harnflusses zur erhöhten Kreatininausscheidung führen kann, eine Beobachtung, die danach besonders bei Kreatininclearancebestimmungen unter erhöhten Diuresebedingungen beachtet werden muß. Bei 24-Stundenclearanceuntersuchungen können sich die Diureseschwankungen der Stundenperioden weitgehend ausgleichen. Als Normalwerte der 24-Stundenkreatininclearance sind unsere Befunde den Angaben verschiedener Autoren gegenübergestellt (Tab. 6 und 7).

Da wir, wie eingangs erwähnt, die 24-Stundenkreatininausscheidung im Harn zur Kontrolle unserer Harnkollektionen benutzten, bot es sich an, durch einfache Berechnung der Clearance ein weiteres diagnostisches Kriterium bei unseren Steinpatienten zu erhalten.

Tab. 6 Normalwerte 24-Stundenkreatininclearance bezogen auf Körperoberfläche

Autor	Anzahl	♂	♀	24-Stundenkreatininclearance (ml/min/1,73 m^2)	x	s
DOOLAN (21)	60	30	30	♂	123	19,3
				♀	114	16,0
ENGER (26)	33	19	14	♂	112	17
				♀	98	13
TOBIAS (92)	102	78	24	♂	105	14
				♀	95	18
SCHIRMEISTER (73)	127	69	58	♂	124	26
				♀	109	13
eigene Werte *	128	73	55	♂	108	27,5
				♀	94	19,4

* Eigene Werte bei Patienten (♂ 73 + ♀ 55), da nicht überall Größe und Gewicht bekannt war.

Tab. 7 Normalwerte 24-Stundenkreatininclearance

Autor	Anzahl	♂	♀		24-Stundenkreatininclearance (ml/min) $\bar{x}$	s
DOOLAN (21)	60	30	30	♂	140	27,2
				♀	112	20,3
HARVEY (34)	12	6	6	♂	125	0,14
				♀		
eigene Werte	158	88	70	♂	117	30
				♀	91	27

4.2.3.2. Die Kreatininclearance bei Steinkranken

In Bezug auf die 24-Stundenkreatininclearance beobachteten wir in unserem Krankengut einen statistisch hochsignifikanten Unterschied zwischen einem Kollektiv von Patienten mit Kreatininserumwerten bis 1,2 mg% ($\bar{x}$ = 117 ml/min) und einem Kollektiv mit Werten zwischen 1,3 und 1,5 mg% ($\bar{x}$ = 94 ml/min) (Tab. 8). Die Mittelwerte von drei 24-Stundenclearanceperioden im Vergleich zum Serumkreatininwert werden in Tab. 8 wiedergegeben. Wegen der geringeren Anzahl von weiblichen Patienten mit hohen Serumkreatininwerten werden in dieser Tabelle nur die 70 Patientinnen aufgeführt, die einen Kreatininwert unter 1,3 mg% hatten.

Tab. 8 Kreatininwerte in Serum und Harn, Urinvolumen bei unserem Steinkollektiv

	♂ Serumkreatinin 1,3			♂ Serumkreatinin 1,3 - 1,5			♂ Serumkreatinin 1,6 - 2,0			♀ Serumkreatinin 1,3		
	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	s	N
Kreatinin im Serum (mg%)	1,04	0,15	88	1,36	0,09	23	1,68	0,13	5	0,90	0,15	70
Kreatinin im Harn												
1. Tag (g / die)	1,71	0,61	88	1,70	0,47	23	1,93	0,38	5	1,20	0,38	70
2. Tag	1,72	0,58		1,84	0,73		2,10	0,88		1,10	0,36	
3. Tag	1,75	0,96		1,60	0,71		1,70	0,76		1,10	0,39	
Mittelwert	1,72	0,52		1,71	0,48		1,97	0,56		1,15	0,31	
Urinmenge												
1. Tag (ml/die)	1277	617	88	1257	562	23	1314	816	5	1089	591	70
2. Tag	1339	597		1309	434		1370	589		1122	510	
3. Tag	1400	675		1250	534		1588	578		1190	580	
Mittelwert	1344	519		1268	436		1424	641		1135	508	

Tab. 8 (Fortsetzung)

	♂ Serumkreatinin 1,3			♂ Serumkreatinin 1,3 - 1,5			♂ Serumkreatinin 1,6 - 2,0			♀ Serumkreatinin 1,3		
	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	s	N
24-Stundenkreatinin-clearance												
1. Tag (ml/min)	116	39	88	88	25	23	79	13	5	94	33	70
2. Tag	119	41,2		103	47,2		94	39		87	28	
3. Tag	120	49,7		93	47		80	33		89	32	
Mittelwert	117	30		94	30,3		84	23		91	27	
1-Stundenkreatinin-clearance												
1. Tag 1. Periode	173	64	45	106	56	10				138	57,5	31
1. Tag 2. Periode	157	44,7		139	75					118	44,2	
Mittelwert	165	44,3		123	63					128,5	46,2	
2. Tag 1. Periode	180	91		131	47					132	50,4	
2. Tag 2. Periode	144	41,2		131	68					126	51	
Mittelwert	163	64		131	52					129	32,2	

4.2.3.3. Geschlechtsdifferenz

Zwischen 88 Männern ($\bar{x}$ = 117 ml/min) und 70 Frauen ($\bar{x}$ = 91 ml/min), bei denen der Serumkreatininwert kleiner als 1,3 mg% war, bestand ein hochsignifikanter Unterschied in der Größe der 24-Stundenkreatininclearance (Tab. 8). Dieser Geschlechtsunterschied wird auch am Material von DOOLAN (21) deutlich, der 30 Männer und 30 Frauen untersuchte. SCHIRMEISTER (72, 74, 75) und TOBIAS (92) fanden ebenfalls eine Geschlechtsdifferenz bei der 24-Stundenkreatininclearance.

4.2.3.4. Grenzwerte und deren Beurteilung

Wie bereits erwähnt, ist auch bei Serumkreatininwerten unter 1,3 mg% in einem gewissen Prozentsatz mit einer Einschränkung der Nierenfunktion zu rechnen. In unserem Kollektiv fanden sich von 88 Männern 9 Patienten = 10 % und von 70 Frauen 6 Patientinnen = 8,5 % mit einer Einschränkung der Nierenfunktion, wenn man einen unteren Grenzwert der Kreatininclearance festlegt, der 1 SD unter dem Mittelwert liegt; bei den Männern beträgt dieser untere Grenzwert 87 ml/min, bei den Frauen 64 ml/min (Tab. 9).

Tab. 9

Verteilung von 24-Stundenkreatininclearancewerten in Abhängigkeit vom Serumwert

Serumkreatinin 1,3 mg% ♂					Serumkreatinin 1,3 mg% ♀				
ml/min	Clearance	Anzahl	%	EV	ml/min	Clearance	Anzahl	%	EV
87-147	$\bar{x} \pm 1$ s	69	79	65,2-88,5	64-118	$\bar{x} \pm 1$ s	54	77	61,9-88,5
87	$\bar{x}$ - s	9	10	4,4-22,8	64	$\bar{x}$ - s	6	8,5	2,3-20,9
147	$\bar{x}$ + s	10	11	5,1-24,2	118	$\bar{x}$ + s	10	14,5	5,5-28,1
		88					70		
Serumkreatinin 1,3-1,5 mg% ♂					Serumkreatinin 1,3-1,5 mg% ♀				
87-147	$\bar{x} \pm 1$ s	13	57	28,8-81,5	64-118	$\bar{x} \pm 1$ s	1	25	0,1-88,9
87	$\bar{x}$ - s	9	39	15,4-67,4	64	$\bar{x}$ - s	3	75	11,1-99,9
147	$\bar{x}$ + s	1	4	0 -28,1	118	$\bar{x}$ + s	0	0	0 -73,4
		23					4		

EV = exakte Vertrauensgrenzen

Serumkreatininwerte von 1,3 bis 1,5 mg% sind erhöht und bedürfen der Kontrolle. Liegt der Wert wiederholt in diesem Bereich, ist auch die Clearance meistens pathologisch verringert (Tab. 8). Werte über 1,5 mg% sind stets als pathologisch zu betrachten.

Bei dem so definierten unteren Grenzwert ist der Prozentsatz von normalen Kreatininclearancewerten bei einem Serumkreatinin von 1,3 bis 1,5 mg% für 23 Männer unseres Kollektivs relativ hoch (Tab. 8). Bei Serumkreatininwerten über 1,5 mg% fand sich dagegen nur noch bei einem von insgesamt 14 Patienten ein 24-Stundenkreatininclearancewert, der nach den angegebenen Kriterien über dem unteren Grenzwert lag.

Der herausfallende Wert bei diesem Patienten (R. Ju.) geht mit einem charakteristischen klinischen Verlauf einher. Der Patient hatte eine Flankenkolik rechts und wurde bei urographisch stummer Niere rechts mit einem Serumkreatininwert von 2,2 mg% stationär aufgenommen. Einen Tag später war der Serumkreatininwert auf 1,9 mg% abgefallen, es wurde mit der Harnsammelperiode für Elektrolyte und Kreatinin begonnen. Am nächsten Tag war bei urographischer Kontrolle beiderseits die Kontrastmittelausscheidung wieder normal, der Serumkreatininwert fiel in den nächsten zwei Tagen auf 1,5 mg% ab. Es handelte sich klinisch und röntgenologisch um einen kleinen praevesicalen Harnleiterstein rechts, der spontan abging. In Tabelle 10 sind für diesen Patienten die Serumkreatininwerte, die 24-Stundenclearance, das Harnvolumen und die Kreatininausscheidung in g/die zusammengestellt. Bemerkenswert ist die sehr hohe Kreatininausscheidung ($\bar{x}$ = 2,9 g/die). Bei einer Kontrolle nach 14 Tagen war der Serumkreatininwert weiter bis auf 1,3 mg% abgefallen. Dieser Fall zeigt, daß unter bestimmten Bedingungen, z. B. wie hier nach Lösen einer Harnsperre, der Serumkreatininwert noch hoch sein kann, außergewöhnlich hohe Kreatininmengen ausgeschieden

werden und daraus eine normale Kreatininclearance resultiert. Der Patient befand sich während der Untersuchungstage nicht in einer polyurischen Phase.

Tab. 10

Pat. R. Ju.

Serum-kreatinin mg%	Harn-volumen ml	Kreatinin-ausscheidung g/die	24-Stunden-clearance ml/min
2,2	-	-	-
1,9	600	2,45	89
1,6	1350	3,64	158
1,5	1200	2,71	126
1,3	-	-	-

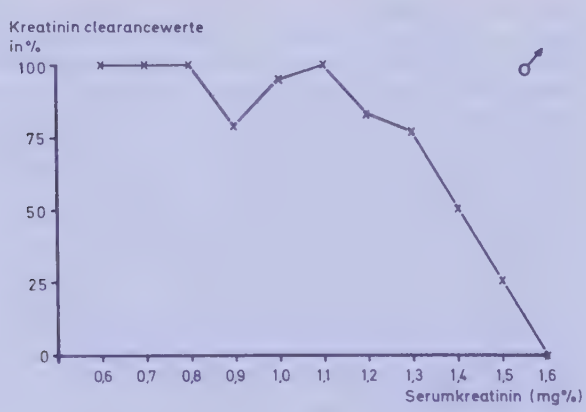


Abb. 3

Prozentualer Anteil der 24-Stundenkreatininclearancewerte über 87 ml/min ($\bar{x}$ - 1 s) bei Serumkreatininwerten zwischen 0,6 und 1,6 mg% bei 91 ♂ Steinpatienten.

Die Abbildung 3 trennt das Kollektiv der Männer mit Serumkreatininwerten zwischen 0,6 und 1,6 mg% in Stufen 0,1 mg% zu 0,1 mg% und läßt einen Vergleich der gefundenen Serumkreatininwerte mit den an 3 Tagen gewonnenen 24-Stunden-Kreatininclearancewerten zu. Zwischen 0,6 und 1,1 mg% Serumkreatinin liegen die dazugehörigen Clearancewerte in über 80 % der Fälle über dem Grenzwert von 87 ml/min. Ab 1,2 mg% fällt der Anteil der Werte > 87 ml/min ständig ab. Bei 1,3 mg% finden sich noch 77 %, bei 1,4 mg% 50 %, bei 1,5 mg% 25 % und bei 1,6 mg% Serumkreatinin 0 % über dem unteren Grenzwert und somit im Normbereich.

Ein Vergleich der klinischen Daten und der Laborwerte von 8 Patienten, deren Serumkreatininwert normal war und deren Clearance unter dem Grenzwert lag, ergibt, daß bei 24 Männern mit einem Serumkreatinin von 1,2 mg% 4 Patienten eine pathologische 24-Stundenkreatininclearance aufwiesen und auch im Bereich zwischen 0,6 und 1,1 mg% Serumkreatinin bei 4 Patienten die 24. Stundenkreatininclearance unter 87 ml/min lag.

1. Patient W. Be., 40 J.:
Es handelte sich um einen rechtsseitigen Harnleiterstein ohne nennenswerte Abflußbehinderung. Die Kreatininclearance ist deutlich erniedrigt, am 2. Tag liegt zweifellos ein Harnsammelfehler vor (Tab. 11).

2. Patient M. Wu., 31 J.:
beiderseitige Nierenparenchymschädigung bei doppelseitiger Phosphatsteinbildung nach Schädel-Hirntrauma und multiplen Frakturen. Später Nierenfistel links mit subpelviner entzündlicher Verschwielung des Harnleiterabganges und späterer Plastik. Kreatininserumwerte

schwanken zwischen 1,2 und 1,5 mg% (Tab. 12).

3. Patient J. Ru., 58 Jahre:
Seit mehreren Jahren doppelseitig große Nierenbeckenkelchausgußsteine bekannt, Phenolrotprobe bereits vor mehreren Jahren pathologisch.

4. Patient L. Pö., 45 Jahre:
Hochsitzender Harnleiterstein links mit stärkerer Ektasie des linken NBKS, im Urogramm verzögerte Ausscheidung und Ausschüttung links. Bei praeoperativer Untersuchung vom 1. bis 3. 11. 1967: Clearancewert: 57,8; 77,6 und 108 ml/min. Postoperativ am 25.11.67: 169 ml/min.

Tab. 11

Patient W. Be.

Serum-kreatinin mg%	Harn-volumen ml	Kreatinin-ausscheidung g/die	24-Stunden-kreatinin-clearance ml/min
1,2	530	0,8	43,8
1,2	215	0,15	8,7
1,2	740	0,9	52,3

Harnsammelfehler. Niereninsuffizienz ?

Tab. 12

Patient M. Wu.

Serum-kreatinin mg%	Harn-volumen ml	Kreatinin-ausscheidung g/die	24-Stunden-kreatinin-clearance ml/min
1,2	800	1,5	91
1,2	2000	1,5	98
1,5	2300	1,5	69
1,5	2200	1,5	71
1,5	2000	1,5	70
1,2	1350	1,3	74
1,5	1500	1,7	79
1,3	1150	1,5	113
1,5	1950	1,5	68
1,5	1100	1,7	80
1,4	1750	1,8	86

Unter den Serumkreatininwerten zwischen 0,6 und 1,1 mg% fanden sich von 68 Patienten 4 Patienten mit einer 24-Stundenkreatininclearance von unter 87 ml/min. Hier konnte bei zwei von diesen vier Patienten ein Harnsammelfehler wahrscheinlich gemacht werden.

1. Patient H. Ze., 65 J.:
Mehrere Harnleitersteine rechts. 24-Stundenkreatininclearancewerte an 3 Tagen: 105,0; 76,9 und 27,5 ml/min. Das Harnvolumen betrug 1000; 1000 und 830 ml/die. Bei einer Überprüfung zeigte sich, daß am 3. Harnsammeltag eine Endoskopie mit Schlingenversuch ausgeführt worden war, wobei es wahrscheinlich

zu Harnverlust kam, der durch Spülwasserverbleib in der Harnblase volumenmäßig wieder ausgeglichen wurde. Dieser Umstand erklärt die abnorm niedrige Kreatinin- und Phosphorkonzentration am 3. Harnsammeltag (Tab. 13).

Tab. 13

Patient H. Ze.

Serum-kreatinin mg%	Harn-volumen ml	Kreatinin-ausscheidung g/die	Phosphat-ausscheidung g/die	24-Stunden-kreatinin-clearance ml/min
1,0	1000	1,5	1,0	105
1,2	1000	1,3	0,8	76,9
1,2	830	0,4	0,13	27,5

Harnsammelfehler

2. Patient D. Ma., 43 J.:
Kreatininclearance: 96,5; 103 und 56,3 ml/min, Harnvolumen: 580; 625 und 380 ml/die. Da die Kreatininkonzentration in der 3. Harnsammelperiode eher etwas niedriger liegt, ist das sehr kleine Volumen von 380 ml/die wahrscheinlich nicht der Tagesausscheidung entsprechend. Ein Sammelfehler ist wahrscheinlich (Tab. 14).

Tab. 14

Patient D. Ma.

Serum-kreatinin mg%	Harn-volumen ml	Kreatinin-konzen-tration mg%	Kreatinin-ausschei-dung g/die	24-Stunden-kreatinin-clearance ml/min
0,9	580	216	1,25	96,5
1,0	625	237	1,48	103
0,9	380	192	0,73	56,3

Harnsammelfehler

Bei den anderen 2 Patienten war ein Harnsammelfehler nachträglich nicht feststellbar. Diese Patienten hatten individuelle größere Schwankungen der Kreatininausscheidung, die bei Patient W. Rö. möglicherweise durch eine latente Abflußstörung durch einen Harnleiterventilstein bedingt war.

1. Patient W. Rö., 50 J.:
Die Clearancewerte sind hier unabhängig vom Harnvolumen, so findet sich z. B. bei 1750 ml (spezifisches Gewicht 1010) eine Clearance von 83 ml/min und bei 1400 ml (spezifisches Gewicht 1012) eine Clearance von 154 ml/min. Möglicherweise liegt eine passagere Abflußbehinderung der rechten Niere durch das subpelvin gelegene Harnleiterkonkrement vor und trägt zu diesen größeren Schwankungen bei.

Wegen der erheblich unterschiedlichen Clearancewerte an den ersten 2 Tagen führten wir an 16 Tagen Serum- und 24-Stunden-Harnuntersuchungen durch, die die Vermutung "Beeinflussung der Clearance durch Harnleiterventilstein" erhärten (Tab. 15).

Tab. 15

Patient W. Rö.

Serumkreatinin mg%	24-Stundenkreatinin-clearance ml/min
1,0	83
0,9	154
0,9	61
1,1	50
1,3	86
1,2	116
1,0	91
0,9	116
1,0	104
1,0	132
1,0	91
1,1	63
0,9	122
0,8	104
1,3	123
1,1	76

Serumkreatinin und 24-Stundenkreatininclearance an 16 Tagen bei subpelvinem Harnleiterstein.

2. Patient A. Gr., 42 J.:
Kelchhalsverschlußstein rechts, vor einem Jahr Harnleitersteinabgang links, Clearancewerte: 66; 77 und 104 ml/min. Harnvolumen: 440; 750 und 1000 ml/die. Die Kreatinin- und Elektrolytkonzentration zeigt am 1. Sammeltag mit dem geringsten Harnvolumen die jeweils höchste Konzentration. Ein Sammelfehler konnte hier nicht gesichert werden. (Tab. 16)

Tab. 16

Patient A. Gr.

Serum-kreatinin mg%	Harn-volumen ml	Kreatinin-konzentration mg%	Kreatinin-ausscheidung g/die	24-Stunden-kreatinin-clearance ml/min
0,9	440	195	0,859	66,1
1,0	750	83,1	1,11	77
1,1	1000	91	1,64	104

Vergleich von Harnvolumen und Kreatininkonzentration erlaubt nicht eindeutig den Schluß, daß am ersten Tag ein Sammelfehler vorliegt.

Bei den 75 Frauen mit Serumkreatininwerten zwischen 0,6 und 1,6 mg% ergab sich eine ähnliche Verteilung der Clearancewerte wie bei den Männern, wenn der untere Grenzwert bei 64 ml/min ($\bar{x}$ - 1 s) angesetzt wird (Abb. 4).

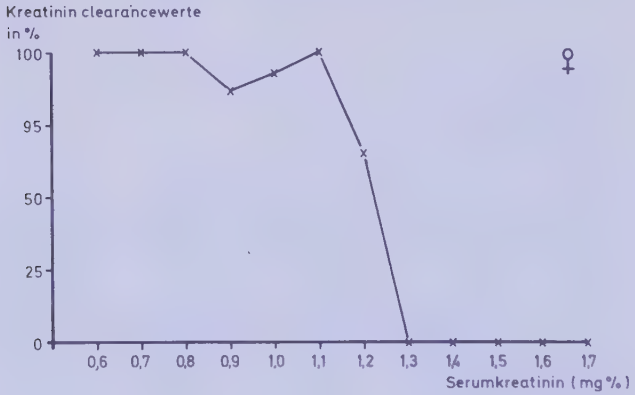


Abb. 4

Prozentualer Anteil der 24-Stundenkreatininclearancewerte über 64 ml/min ($\bar{x}$ - 1 s) bei Serumkreatininwerten zwischen 0,6 und 1,6 mg% bei 75 ♀ Steinpatienten.

Patientinnen mit über 1,2 mg% Serumkreatinin hatten in unserem Kollektiv keinen normalen Clearancewert mehr. Im Bereich zwischen 0,6 und 1,2 mg% Serumkreatinin lagen bei 4 von 70 Patientinnen die 24-Stundenclearancewerte unter dem Grenzwert. Die Überprüfung der klinischen und der Laborbefunde der 4 Patientinnen ergab folgendes:

Patientin E. Ba., 54 J.:
1962 Uterusexstirpation, sekundäre Steinbildung mit Schrumpfniere links nach Harnleiterligatur. Pyelonephritis rechts, Kelchstein rechts. Harnsäure im Serum 1966 und 1967 mit 10,7 und 9,1 mg% erhöht. Die Clearancewerte liegen bei 49,4; 43,5 und 50,1 ml/min. Es besteht eine Niereninsuffizienz, die neben mechanisch bedingter Schrumpfniere links und unspezifischer Pyelonephritis rechts möglicherweise noch durch eine Harnsäurediathese bedingt ist.

Patientin K. Jo., 58 J.:
Es liegen ein großer Nierenbeckenkelchausgußstein links und ein Nierenbeckenventilstein rechts vor. Sekundäre Pyelonephritis beiderseits. In diesem Fall wurden an 8 konsekutiven Tagen 24-Stundenharnsammelperioden ausgeführt. Clearancewerte: 77; 38,7; 53,7; 46,3; 38,7; 38,7; 53,7; 53,8 ml/min. Manifeste Nierenfunktionseinschränkung.

Patientin R. Str., 34 J.:
Zweimal Calciumoxalatsteinabgänge, jetzt zeitweise schmerzlose Haematurie, im Untersuchungszeitraum steinfrei. Urogramm o. B.; kein Harninfekt. Serumkreatinin: 1,0; 0,9 und 1,0 mg%. Kreatininclearance: 35,0; 56,5 und 59,4 ml/min. RR 130/80 mm Hg. Nach Clearancewerten Niereninsuffizienz beiderseits. Ursache muß durch weitere Untersuchungen (Nierenbiopsie) festgestellt werden.

Patientin M. Re., 47 J.:
Operativ gesicherter primärer Hyperparathyreoidismus (Chirurgische Universitätsklinik Homburg-Saar). Trotz unterschiedlicher Harnvolumina erscheint ein geringfügiger Sammelfehler nur am 1. Tag möglich. Kreatininclearance am 2. und 3. Tag fast übereinstimmend. Nierenfunktionsstörung bei primärem Hyperparathyreoidismus. Tabelle 17 zeigt die praeoperativen Werte.

Tab. 17

Patientin M. Re.

Serum-kreatinin mg%	Serum Ca mval/L	P mg%	Harn-volumen ml	Kreatinin-ausscheidung g/die	Phosphat-ausscheidung g/die	Calcium-ausscheidung mg/die	24-Stunden-kreatinin-clearance ml/min
1,2	6,6	2,2	420	0,3	0,2	104	17,4
1,0	7,1	2,2	740	0,4	0,3	170	27,7
1,3	6,0	2,1	1900	0,6	0,4	278	31,5

Niereninsuffizienz bei primärem HPT

Latente oder wechselnde Nierenfunktionsstörungen registrierten wir nicht selten bei Steinpatienten mit akutem Krankheitsbild. Eine erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion mit Anstieg des Serumkreatinins und Reduktion der Clearance beobachten wir gelegentlich auch bei einseitiger Nierenabflußbehinderung durch ein Harnleiterkonkrement, auch wenn die Niere der Gegenseite klinisch intakt ist. Solange es sich dabei um Patienten handelt, die durch Harnleitersteinkoliken mit Erbrechen in einen schwer exsikkierten Zustand geraten, läßt sich der Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum zwanglos erklären. Dieses ist jedoch nicht immer der Fall, nicht selten beobachtet man nur eine Oligurie.

Am Beispiel der Patientin M. Mü., 51 Jahre, soll demonstriert werden, wie sich allein durch einen rechtsseitigen Harnleiterstein mit Abflußbehinderung rechts ohne schweres Allgemeinkrankheitsbild Serumkreatininwert und Kreatininclearance pathologisch verändern können. Die linke Niere zeigt im Urogramm keine krankhaften Veränderungen(Abb. 5 a, b, c).

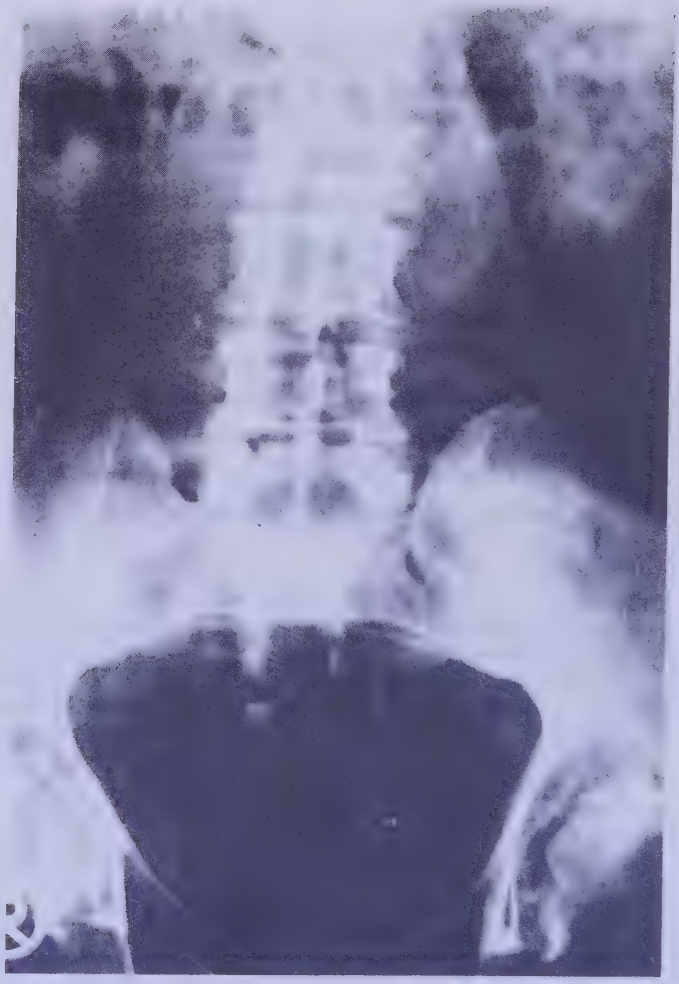


Abb. 5 a

Patientin M. Mü., 41 J.:
Leeraufnahme. Harnleiterstein rechts

Abb. 5 b

Patientin M. Mü., 41 J.:
Urogramm nach 5 min. Stumme Niere rechts, linke Niere o. B.

Abb. 5 c

Patientin M. Mü., 41 J.:
Urogramm nach 1 Stunde. Rechts: Niere und Harnleiter gestaut. Links: Niere und Harnleiter o.B.

Es bestand eine Oligurie. Nach Infusionsbehandlung Zunahme der Harnausscheidung und Abfall des Serumkreatininwertes und Zunahme der 24-Stundenkreatininclearance (Abb. 6 a).
Der Stein wurde mit der Schlinge entfernt und die Nierenfunktion mit einer 2 x 1-Stundenkreatininclearance überprüft, die völlig normale Werte ergab (Abb. 6 b)

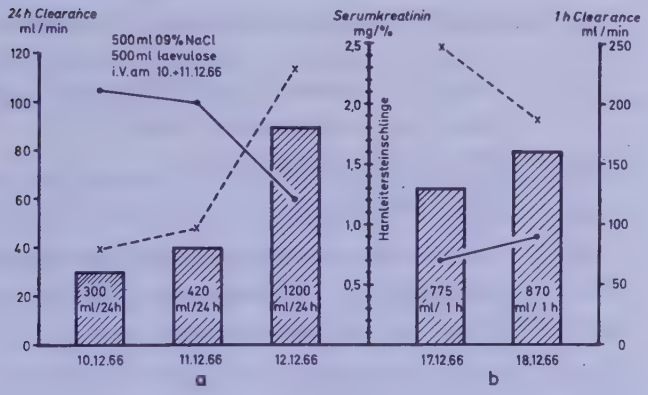


Abb. 6 a

Patientin M. Mü., 41 J.:
Harnleiterstein rechts "guter AZ", Oligurie, nach 2 x 1000 ml i.v. Infusion normalisieren sich Serumkreatinin und 24-Stundenkreatininclearance.

Abb. 6 b

Kontrolle nach 4 Tagen mit der 1-Stundenkreatininclearance, Serumkreatininwert auf 0,7 mg% abgefallen, 1-Stundenkreatininclearance normal.

4.2.3.5. Einteilung der Grenzwerte

Im Bereich des Serumkreatinins von 0,6 bis 1,2 mg% finden sich nach den vorstehenden Ergebnissen 10 % der untersuchten Männer und 5,7 % der Frauen mit 24-Stundenkreatininclearancewerten, die unter den angegebenen Grenzwerten liegen.

Bei diesen Steinpatienten mit erniedrigten 24-Stundenkreatininclearancewerten und normalem Serumkreatinin lassen sich danach drei Gruppen unterscheiden:

Typ 1: Manifeste konstante Nierenfunktionseinschränkung (Parenchymschaden): 3 ♂, 4 ♀
♂: W. Be., M. Wu., J. Ru.
♀: E. Ba., K. Jo., R. St., M. Re.

Typ 2: Latente oder wechselnde Nierenfunktionseinschränkung (z. B. Ventilstein): 3 ♂
♂: L. Pö., W. Rö., A. Gr.

Typ 3: a) Harnsammelfehler: 1 ♂
b) Fehler bei der Probenentnahme: 1 ♂
♂: H. Ze., D. Ma.

Auch mit der 24-Stundenkreatininclearance lassen sich also Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und normalem Serumkreatininwert ermitteln. Zur Erfassung von Nierenfunktionsstörungen wird von zahlreichen Autoren auf die Bedeutung der Inulinclearance auch bei normalen Serumwerten hingewiesen. Die einfache endogene Kreatininclearance kann bei richtiger Interpretation die aufwendigeren exogenen Clearanceverfahren ersetzen.

4.2.4. Die 1-Stundenkreatininclearance

4.2.4.1. Die Abhängigkeit der Clearance vom Serumkreatininwert

Wir führten im Rahmen des Nebenschilddrüsensuppressionstestes bei 57 Männern und 34 Frauen unseres Steinkrankenkollektivs an zwei aufeinanderfolgenden Tagen von 8 bis 9 Uhr und von 9 bis 10 Uhr 1-Stundenkreatininclearanceuntersuchungen durch. Die Untersuchungen wurden unter gesteigerter Diurese durch reichliche orale Flüssigkeitsaufnahme durchgeführt (vergl. Kapitel 3.2.).

Für die Männer (N = 45) mit Serumkreatininwerten bis 1,2 mg% betrug der Mittelwert der 2 x 1-Stundenkreatininclearance $\bar{x}$ = 165 ml/min (s = 44,3). 10 Männer mit Serumkreatininwerten von 1,3 bis 1,5 mg% hatten einen deutlich erniedrigten Mittelwert von $\bar{x}$ = 123 ml/min (s = 63). Infolge der großen Standardabweichung fand sich nur eine wahrscheinlich signifikante Differenz beider Mittelwerte ($p \leq 0,01$) (Tabelle 8).

Bei den Frauen (N = 31) mit Serumkreatininwerten bis 1,2 mg% fand sich ein Mittelwert für die 1-Stundenkreatininclearance von $\bar{x}$ = 129 ml/min (s = 46). Da das Kollektiv über 1,3 mg% Serumkreatinin zu klein war, werden keine Vergleichswerte angeführt.

4.2.4.2. Vergleich der Ergebnisse an konsekutiven Tagen

Die am zweiten Tag durchgeführte Vergleichsuntersuchung, der 12 Stunden vorher eine Calciuminfusion vorausging, ergab gut übereinstimmende Mittelwerte im Kollektiv bis 1,2 mg% Serumkreatinin sowohl bei den Männern mit $\bar{x}$ = 163 ml/min (s = 64) als auch bei den Frauen mit $\bar{x}$ = 129 ml/min (s = 32) (Tabelle 8). Die gute Übereinstimmung der Kollektivmittelwerte des ersten und zweiten Tages gilt nur für das Kollektiv. Für den einzelnen Patienten besteht keine Korrelation zwischen den Mittelwerten des ersten und zweiten Tages.

Von den 45 Männern war am 1. Tag bei 60 % (N = 27) und am 2. Tage bei 40 % (N = 18) $V \leq 10$ % (Tabelle 18).

Entsprechend fanden wir am 1. Tag bei 55 % (N = 17) und am 2. Tage bei 45 % (N = 14) der Frauen einen Variationskoeffizienten von höchstens V = 10 %. 20 bis 30 % der Männer und Frauen wiesen größere Schwankungen der 1-Stundenkreatininclearance auf (V = $>$ 20 %) (Tabelle 19).

Bei den Männern und Frauen, bei denen der Variationskoeffizient $\geq$ 10 % war, unterteilten wir die Werte nach ihrer Größe in Bezug auf die 1. und 2. Stunde. Die Vertrauensbereiche der einzelnen Gruppen überschneiden sich weitgehend, eine Signifikanz ergibt sich aus diesen Werten nicht. Während am 1. Tag

bei Männern und Frauen die Anzahl der Patienten etwa gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt ist, hatten am 2. Tag von 27 Männern 78 % (N = 21), von 13 Frauen dagegen nur 31 % (N = 4) einen höheren Clearancewert in der 1. Stunde als in der 2. Stunde (Tabelle 18).

Tab. 18

	a	b	c
	± 10 %	1. Std. > 2. Std.	2. Std. > 1. Std.
Männer (N = 45)			
1. Tag	27	8	10
2. Tag	18	21	6
Frauen (N = 31)			
1. Tag	17	8	6
2. Tag	18	4	9

Kreatininclearanceperioden von 2 x 1 Stunde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen bei 45 Männern und 31 Frauen.

a) relativ konstante Werte ($V \leq 10$ %)

b) Clearancewerte der 1. Stunde höher als der 2.

c) Clearancewerte der 2. Stunde höher als der 1.

(Bei b und c alle Patienten mit $V \geq 10{,}1$ %).

Tab. 19

	± % 0-10,0	± % 10,1-20,0	± % 20,1-30,0	± % 30,1
Männer (N = 45)				
1. Tag	27	9	4	5
2. Tag	18	16	4	7
Frauen (N = 31)				
1. Tag	17	4	5	5
2. Tag	14	10	3	4

Verteilung der prozentualen Schwankungen von je zwei 1-Stundenkreatininclearancewerten bezogen auf den Mittelwert an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Kollektiv von 45 Männern und 31 Frauen.

Geschlechtsdifferenz:

Zwischen Männern (N = 45) ($\bar{x}$ = 165 ml/min) und Frauen (N = 31) ($\bar{x}$ = 129 ml/min), bei denen der Serumkreatininwert kleiner als 1,3 mg% war, bestand ein hochsignifikanter Unterschied in Bezug auf die Größe der 1-Stundenkreatininclearance ($p = < 0,0005$) (Tab. 20).

Tab. 20 (s. Seite 61 und 62)

Erläuterung der Schlüsselzahlen:

1 = hochsignifikant	$p \leq 0,0005$
2 = signifikant	$p \leq 0,005$
3 = wahrscheinlich signifikant	$p \leq 0,01$
4 = fraglich signifikant	$p \leq 0,1$
5 = wahrscheinlich nicht signifikant	$p \leq 0,2$
6 = nicht signifikant	$p > 0,2$

Tab. 20

	Serumkreatinin ♂	Kreatininclearance 1. Std. 1. Tag Mittelwert ♂	Kreatininclearance 1. Std. 2. Tag Mittelwert ♂	Kreatininclearance 24 Std. Mittelwert ♀	Kreatininclearance 1. Std. 1. Tag Mittelwert ♀	Kreatininclearance 1. Std. 2. Tag Mittelwert ♀	Kreatininexcretion g/die ♀	Kreatininclearance 24 Std. Mittelwert P/Kr. 1,3-1,5 ♂	Kreatininclearance 1. Std. ♂ 1. Tag Mittelwert P/Kr. 1,3-1,5	Kreatininclearance 1. Std. ♂ 2. Tag Mittelwert P/Kr. 1,3-1,5	Kreatininclearance 24 Std. ♂ Mittelwert P/Kr. 1,6-2,0	Serumkreatinin P/Kr. 1,3-1,5 ♂	Serumkreatinin P/Kr. 1,6-2,0 ♂
Serumkreatinin ♀	1											1	1
Kreatininclearance 24 Std. Mittelwert ♂		1	1	1				1	6	6	3		
Kreatininclearance 1. Std. 1. Tag Mittelwert ♂			5		1			1	3	4	1		
Kreatininclearance 1. Std. 2. Tag Mittelwert ♂						1		1	4	4	2		
Kreatininclearance 24 Std. Mittelwert ♀					1	1		6			6		
Kreatininclearance 1. Std. 1. Tag Mittelwert ♀						6			6	6			
Kreatininclearance 1. Std. 2. Tag Mittelwert ♀									6	6			

Tab. 20 (Fortsetzung)

	Serumkreatinin ♂	Kreatininclearance 1. Std. 1. Tag Mittelwert ♂	Kreatininclearance 1. Std. 2. Tag Mittelwert ♂	Kreatininclearance 24 Std. Mittelwert ♀	Kreatininclearance 1. Std. 1. Tag Mittelwert ♀	Kreatininclearance 1. Std. 2. Tag Mittelwert ♀	Kreatininexcretion g/die ♀	Kreatininclearance 24 Std. Mittelwert P/Kr. 1,3-1,5 ♂	Kreatininclearance 1. Std. 1. Tag Mittelwert P/Kr. 1,3-1,5 ♂	Kreatininclearance 1. Std. 2. Tag Mittelwert P/Kr. 1,3-1,5 ♂	Kreatininclearance 24 Std. Mittelwert P/Kr. 1,6-2,0 ♂	Serumkreatinin P/Kr. 1,3-1,5 ♂	Serumkreatinin P/Kr. 1,6-2,0 ♂
Kreatininexcretion g/die ♂ Mittelwerte							1						
Kreatininclearance 24 Std. Mittelwerte P/Kr. 1,3-1,5 ♂									4	3	6		
Kreatiniclearance 1. Std. 1. Tag Mittelwert P/Kr. 1,3-1,5 ♂										6	5		
Kreatininclearance 1. Std. 2. Tag Mittelwert P/Kr. 1,3-1,5 ♂											4		
Serumkreatinin P/Kr. 1,3-1,5 ♂													1

4.2.4.4. Grenzwerte und deren Beurteilung

Bei Serumkreatininwerten unter 1,3 mg% bei Männern (N = 45) finden sich 11 % und bei Frauen (N = 31) 0 % mit einer Einschränkung der Nierenfunktion, wenn man einen unteren Grenzwert der 1-Stundenkreatininclearance festlegt, der 1 SD unter dem Mittelwert liegt. Bei den Männern beträgt der untere Grenzwert 121 ml/min, bei den Frauen 82 ml/min (Tab. 9).

Bei den 5 Männern, die bei normalen Serumkreatininwerten 1-Stundenclearancewerte unter 121 ml/min hatten, lagen klinisch folgende Befunde vor:

1. Patient G. Sch., 51 J.:
Der Patient hatte einen linksseitigen Nierenbeckenstein mit mäßiger Ektasie des linken Nierenhohlsystems. Die Serumkreatininwerte lagen bei: 1,3; 1,3; 1,1 mg% an den 3 konsekutiven Harnsammeltagen. Am Tage der 1-Stundenclearance betrug der Serumkreatininwert 1,1 mg%, die 1-Stundenclearancewerte lagen bei 94,5 und 100,5 ml/min, $\bar{x}$ = 97,5 ml/min. Aus dem Röntgenbild erkennt man eine passagere Abflußbehinderung aus dem linken Nierenbecken durch den Ventilstein im Harnleiterabgang. Damit wäre die Reduktion der Clearance erklärbar.

2. Patient B. Lo., 52 J.:
Der Patient hatte einen linksseitigen Harnleiterverschlußstein mit stummer Niere und Pyonephrose. Die 1-Stundenclearancewerte betrugen 97,5 und 98,6 ml/min, $\bar{x}$ = 98,05 ml/min. Die Serumkreatininkonzentration lag bei 1,0 mg%.
Durch den totalen Ausfall der linken Niere läßt sich die Verminderung der 1-Stundenclearance erklären.

3. Patient H. An., 61 J.:
Es handelt sich um doppelseitige Nierensteine mit einem bohnengroßen Konkrement im rechten Nierenbecken und zwei erbsgroßen und einem bohnengroßen Konkrement links. Die 1-Stundenclearanceuntersuchung wurde 8 Tage nach der rechtsseitigen Pyelolithotomie durchgeführt. Die 1-Stundenclearancewerte lagen bei 141 und 86, 5 ml/min, $\bar{x}$ = 110,8 ml/min. Die Kontrollwerte am folgenden Tage ergaben 86 ml/min und 97 ml/min, $\bar{x}$ = 92, 5ml/n in. In diesem Fall ist die Untersuchung möglicherweise nicht auszuwerten, da 8 Tage nach Pyelolithotomie noch eine operativ bedingte Abflußstörung aus dem Nierenbecken vorliegen kann.

4. Patient G. Kr., 42 J.:
Der Patient hatte einen linksseitigen Harnleiterstein. Die 1-Stundenclearanceuntersuchung ergab Werte von 104 und 126 ml/min, $\bar{x}$ = 115 ml/min. Die Untersuchung wurde 10 Tage nach operativer Harnleitersteinentfernung links ausgeführt, auch hier kann die Reduktion der Nierenfunktion durch die relativ frühe postoperative Untersuchung erklärt werden.

5. Patient E. Be., 56 J.:
Der Patient bildete seit 20 Jahren doppelseitig rezidivierend calciumhaltige Steine. Im Rahmen der Untersuchung konnte ein primärer Hyperparathyreoidismus gesichert werden, der sich später operativ bestätigte. Der Serumkreatininwert betrug am Untersuchungstage 0,9 mg%, die 1-Stundenkreatininclearancewerte 104 und 82,5 ml/min, $\bar{x}$ = 93,3 ml/min. Die 1-Stundenharnmengen waren verhältnismäßig gering und lagen bei 120 bzw. 95 ml bei einer Harnkreatininkonzentration von 46,8 mg% in beiden Portionen. Ein Harnsammelfehler durch unvollständige Blasenentleerung infolge zu geringer Blasenfüllung läßt sich nicht ausschließen. Dieser Harnsammelfehler wird wahrscheinlich, wenn man die Clearance des zweiten Tages betrachtet. Sie beträgt $\bar{x}$ = 151 ml/min bei Harnvolumina von 450 bzw. 360 ml/Stunde.

Tab. 21

Patient E. Be.

	Harnvolumen pro 60 min	Kreatinin-konzentration mg%	Clearance ml/min
1. Tag	120	46,8	104
	95	46,8	82,5
2. Tag	450	13	122
	360	24	180

6. Patient G. Sch., 61 J.:
Bei diesem Patienten lag bei erhöhten Serumkreatininwerten eine normale 1-Stundenclearance vor. Am Untersuchungstage wurde ein Serumkreatininwert von 1,6 mg% bestimmt, die 1-Stundenkreatininclearancewerte betrugen 111 und 152 ml/min. Die vermutliche Ursache für das erhöhte Serumkreatinin war ein Nierenbeckenventilstein. Röntgenologisch war rechts eine gering verzögerte Ausscheidung und eine stärker verzögerte Ausschüttung nachweisbar. Dieser Befund erklärt die wechselnden Clearancewerte, die besonders auch am zweiten Tage deutlich werden, an dem der Serumkreatininwert auf 1,3 mg% abgefallen ist, die Clearancewerte betragen hier 310 und 82,5 ml/min. Klinisch hatte der Patient unter den erhöhten Diuresebedingungen zeitweise stärkere Beschwerden im rechten Nierenlager.

4.2.5. Harnvolumen und Kreatininclearance

Nach Ansicht von DODGE (17) und ROSCOE (69) ist die Kreatininclearance nicht abhängig vom Harnfluß. In Ruhe- und Arbeitsversuchen an gesunden Studenten fanden (89), daß die Größe der Kreatininclearance bei einem Harnfluß von 0,3 bis 6,2 ml/min sich nicht ändert.

Im Gegensatz hierzu forderten (92) ein Mindestharnvolumen von 1500 ml/die, um die endogene Kreatininclearance beurteilen zu können. (37) fanden im Rahmen des Volhard'schen Wasser- und Durstversuches erhebliche Schwankungen der endogenen Kreatininclearance in Abhängigkeit vom Harnvolumen. In der Durstperiode fanden diese Autoren bei allen Personen eine Kreatininclearance von unter 200 ml/min, während beim Wasserversuch Werte bis 600 ml/min gemessen wurden.

Bei unseren 1-Stundenclearanceuntersuchungen konnten wir bei Männern (N = 45) mit Serumkreatininwerten bis 1,2 mg% bei 33 Personen eine Steigerung der 1-Stundenkreatininclearance gegenüber der 24-Stundenkreatininclearance feststellen. Von Frauen (N = 31) wiesen 28 eine Zunahme der 1-Stundenkreatininclearance gegenüber der 24-Stundenkreatininclearance auf. Bei 8 Männern kam es zu einer Verminderung der 1-Stundenkreatininclearance von mehr als 10 ml/

min im Vergleich zur 24-Stundenkreatininclearance, während das Harnvolumen bei allen Personen zunahm. Bei 40 Männern kam es zu einer Steigerung des Harnminutenvolumens von 5 bis 14,5 ml/min. Bei 30 von 31 Frauen erhöhte sich das Harnvolumen um 6 bis 15 ml/min (Abb. 7 und 8).

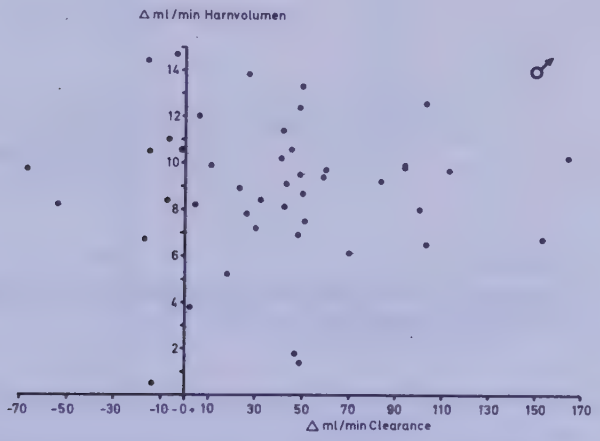


Abb. 7

Steigerung der 1-Stundenkreatininclearance gegenüber der 24-Stundenkreatininclearance bei ♂

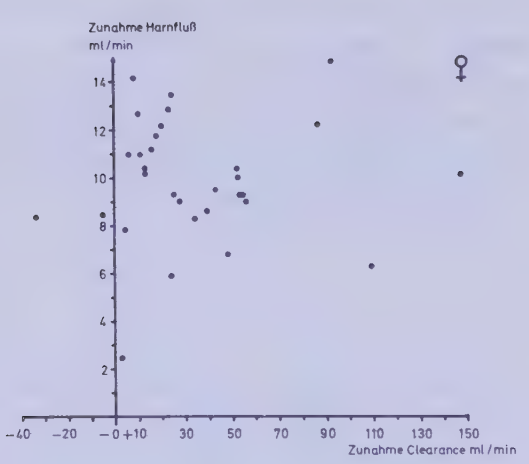


Abb. 8

Steigerung der 1-Stundenkreatininclearance gegenüber der 24-Stundenkreatininclearance bei o.

Aus den Abbildungen 7, 8 und 9 ist ersichtlich, daß es bei einzelnen Personen zu erheblichen Steigerungen der Kreatininclearance unter forcierter Diurese bei der 1-Stundenkreatininclearance kommen kann. Die 1-Stundenkreatininclearance kann bis zu 155 % über der 24-Stundenkreatininclearance liegen (Abb. 9).

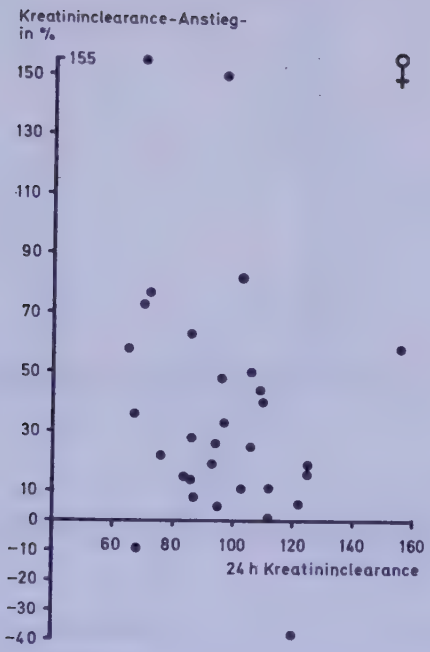


Abb. 9

Prozentualer Anstieg der 1-Stundenkreatininclearance im Vergleich zur 24-Stundenkreatininclearance bei 31 Frauen. In 6 % der Fälle N = 3 lag die 1-Stundenkreatininclearance niedriger als die 24-Stundenkreatininclearance.

Die Erhöhung der Kreatininclearance unter Diuresesteigerung während der 1-Stundenkreatininclearance ist nicht proportional der Größe des Harnflusses (Abb. 10).

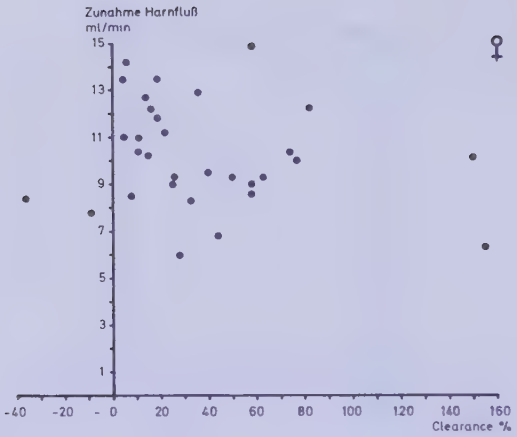


Abb. 10

Prozentualer Anstieg der Kreatininclearance unter erhöhter Diurese.

In Abbildung 11 sind die 24-Stundenkreatininclearance- und die 1-Stundenkreatininclearancewerte von 10 Frauen, die eine Steigerung der Kreatininclearance aufwiesen, gegen das Harnvolumen/Std. dargestellt. Die Betrachtung der Einzelwerte zeigt, daß die Steigerung des Harnvolumens/Std. und die Größe des Kreatininanstieges unabhängig voneinander sind; z. B. kommt es bei einer Patientin zu einem Anstieg des Harnvolumens von 50 ml/Std. auf 650 ml/Std. und zu einem Kreatininclearanceanstieg von 96 auf 245 ml/min. Bei einer anderen Patientin steigt das Harnvolumen/Std. von 45 ml/Std. bei der 24-Stundenkreatininclearance auf 770 ml/Std. während der 1-Stundenkreatininclearance an. Die Kreatininclearance steigt nur von 124 ml/min auf

145 ml/min an. Eine Korrelation zwischen 1-Stunden-kreatininclearance und Harnvolumen besteht auch im Kollektiv nicht ($r < 0,4$) (Abb. 11).

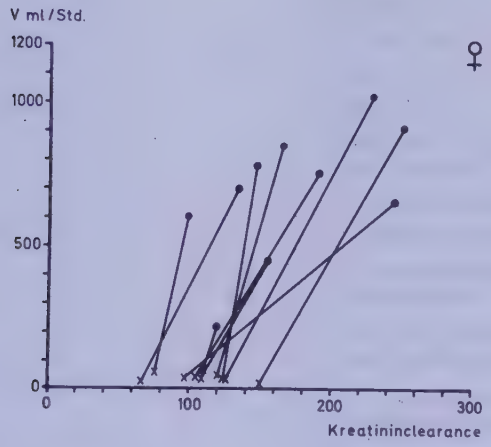


Abb. 11

1-Stundenkreatininclearance • und 24-Stundenkreatinin-clearance × in Abhängigkeit vom Harnvolumen bei 10 Frauen.

Für die 24-Stundenurinausscheidung konnten wir gleich-falls für das Kollektiv keine Korrelation zwischen Harnvolumen und Kreatininclearance finden ($r < 0,4$) (Tab. 22).

Tab. 22

Korrelationstabelle

	Kreatininclearance 2. Periode 1. Tag ♂	Kreatininclearance 1 Std. 1. Tag Mittelwert ♂	Kreatininclearance 1 Std. 2. Tag Mittelwert ♂	Kreatininclearance 1 Std. 1. Tag Mittelwert ♀	Kreatininclearance 1 Std. 2. Tag Mittelwert ♀	Harnvolumen 1 Std. 1. Tag Mittelwert ♂	Harnvolumen 1 Std. 1. Tag Mittelwert ♀	Harnvolumen 24 Std. Mittelwert ♂	Harnvolumen 24 Std. Mitte.wert ♀	Kreat.inexcretion 24 Std. Mittel.wert ♂	Kreati inexcretion 24 Std. Mittelwert ♀
Kreatininclearance 24 Std. ♂	-							-	-	+	
Kreatininclearance 24 Std. ♀			(-)						-		+
Kreatininclearance 1. Periode 1. Tag ♂	-										
Kreatininclearance 1 Std. 1. Tag Mittelwert ♂			-			-					
Kreatininclearance 1 Std. 1. Tag Mittelwert ♀							-				
Harnvolumen 1 Std. 1. Tag Mittelwert ♂								-			
Harnvolumen 1 Std. 1. Tag Mittelwert ♀									-		

Tab. 22 (Fortsetzung)

Harnvolumen 24 Std. Mittelwert ♂	Kreatininclearance 2. Periode 1. Tag ♂
	Kreatininclearance 1 Std. 1. Tag Mittelwert ♂
	Kreatininclearance 1 Std. 2. Tag Mittelwert ♂
	Kreatininclearance 1 Std. 1. Tag Mittelwert ♀
	Kreatininclearance 1 Std. 2. Tag Mittelwert ♀
	Harnvolumen 1 Std. 1. Tag Mittelwert ♂
	Harnvolumen 1 Std. 1. Tag Mittelwert ♀
	Harnvolumen 24 Std. Mittelwert ♂
	Harnvolumen 24 Std. Mittelwert ♀
	Kreatininexcretion 24 Std. Mittelwert ♂
	Kreatininexcretion 24 Std. Mittelwert ♀

Zeichenerklärung

Korrelation	+	$r \geqslant 0,6$
keine Korrelation	-	$r < 0,4$
fragliche Korrelation	(-)	$r < 0,6$

Unsere Befunde lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß es durch Steigerung der Diurese in der überwiegenden Anzahl der Patienten unseres Kollektives zu einer Steigerung der Kreatininclearance kommt. Aus unseren Ergebnissen ist weiter ersichtlich, daß bei gleicher Steigerung der Diurese bei verschiedenen Probanden die Kreatininclearance sehr unterschiedlich zunimmt (Abb. 10). An 6 Patienten konnten GAYER und KRAMER (31) ähnliche Feststellungen treffen, waren jedoch der Ansicht, daß die Diureseabhängigkeit der Kreatininclearance einer Exponentialfunktion folgt. Unsere an größeren Kollektiven gewonnenen Befunde lassen diesen Schluß nicht zu.

4.3. Die Kreatininexcretion

Bei Kranken mit Urolithiasis ist es erforderlich, die Tagesausscheidungen u. a. von Calcium, Phosphor, Harnsäure oder Cystin möglichst genau festzustellen. Im klinischen Routinebetrieb ist es nicht einfach, eine Überwachung der Vollständigkeit von Sammelurinen durchzuführen. Dies führt zu Schwierigkeiten bei der Berechnung von Tagesausscheidungen. Wir untersuchten daher, ob die Bestimmung der 24-Stundenkreatininausscheidung im Harn als Kontrollmöglichkeit für die Vollständigkeit des 24-Stundensammelurins verwertbar ist. Von JONES (44) wird diese Kontrolle empfohlen. Damit bietet sich gleichzeitig die Möglichkeit der einfachen Errechnung der endogenen Kreatininclearance, die u. U. zusätzliche Beurteilungsmöglichkeiten der Nierenfunktion bei Nierensteinpatienten zuläßt.

4.3.1. Bestimmung der Kreatininexcretion zur Kontrolle des korrekten Harnsammelns

Voraussetzung für eine einfache Kontrolle einer vollständigen Harnsammlung ist die quantitativ konstante 24-Stundenausscheidung einer körpereigenen Substanz, deren Laborbestimmung nicht aufwendig ist. Eine sichere derartige Kontrollmöglichkeit zur Ausschaltung von Harnsammelfehlern ist bisher nicht bekannt.

JACKSON (41) hält die Messung der Kreatininausscheidung im 24-Stundenurin als die noch beste Methode, um die Vollständigkeit der Urinportion zu erfassen. Er gibt für Männer einen Durchschnittswert von 1,7 g/die Ausscheidung an und für Frauen 1,0 g/die. Der Variationskoeffizient wird mit 25 % angegeben (d. h., daß bei Männern noch Werte zwischen 1,3 und 2,1 g/die toleriert werden). JACKSON verwendete die Kreatininbestimmung, um die Vollständigkeit der Urinsammelportionen bei Ausscheidung radioaktiv verabreichter Substanzen zu überprüfen.

JONES (44) empfiehlt ebenfalls die Bestimmung der Kreatininausscheidung zur Kontrolle der Vollständigkeit des Sammelurins.

PAGET (56) sieht die Bestimmung der Kreatinintagesausscheidung als "indirektes Mittel" zur Kontrolle der korrekten Harnsammlung an. Eine verminderte Diurese verhindert eine normale Kreatininausscheidung von 1,5 g/die nicht. Nach VESTERGAARD (93) ist die Be-

stimmung der Harnkreatininausscheidung nur bei einigen Personen mit konstanter Ausscheidung geeignet zur Kontrolle der Vollständigkeit der 24-Stundenurinkollektion.

Bei PETERS (58) ist die tägliche Kreatininausscheidung unabhängig von verschiedenen exogenen Bedingungen, jedoch etwas abhängig von Diät und Trinkmenge. Bevor man von der Größe der Kreatininausscheidung auf eine vollständige Harnsammlung schließt, soll man die Größe des Variationskoeffizienten bestimmen. Einige "Normalwerte" für die Kreatinintagesausscheidung sind in nachstehender Tabelle (23) angegeben.

Tab. 23

Normalwerte Kreatininausscheidung im Harn

Autor	Anzahl	♂	♀		Kreatininausscheidung g/die $\bar{x}$	s
DOOLAN (21)	60	30	30	♂	2,02	0,32
				♀	1,30	0,18
VESTERGAARD (93)	18	8	10	♂	1,80	0,35
				♀	1,17	0,08
JADNRY (43)				♂	1,47	
				♀	1,15	
BORTH (8)	4	4	-	♂	1,73	
JACKSON (41)	587	520	67	♂	1,71	
				♀	1,00	
DALE (14)	59	33	26	♂	2,08	0,37
				♀	1,31	0,28
eigene Werte	158	88	70	♂	1,72	0,52
				♀	1,15	0,31

4.3.2. Ausscheidungsgröße und Geschlechtsabhängigkeit

Bei 88 Männern und 70 Frauen unseres Steinkrankenkollektives bestimmten wir an 3 Tagen die 24-Stundenkreatininausscheidung (Tab. 24).

Tab. 24

Männer: $\bar{x}$ = 1,72 g/die $\bar{x}$ (1,73 qm) = 1,70 g/die (N = 88)

Frauen: $\bar{x}$ = 1,15 g/die $\bar{x}$ (1,73 qm) = 1,20 g/die (N = 70)

Kreatininausscheidung / 24-Stundenmittelwert von drei Tagen mit und ohne Bezug auf die Normkörperoberfläche bei Serumkreatininwerten $<$ 1,2.

Die Kreatinin-24-Stundenausscheidung bei Männern und Frauen ist hoch signifikant unterschieden, d. h. Frauen scheiden deutlich weniger als Männer aus. (Tab. 20)

Die in der Tabelle 20 angegebenen Werte sind nicht auf 1,73 qm Körperoberfläche bezogen, sie unterscheiden sich aber nicht von Werten die auf Normkörperoberfläche umgerechnet wurden (Tab. 24).

JADRNY (42) untersuchte an einem klinischen Krankengut die Beziehungen zwischen Clearance, Blutspiegel und Ausscheidung des endogenen Kreatinins und gab Gleichungen für diese Beziehungen an. Hiernach scheiden Frauen ca. 20 % weniger Kreatinin aus als Män-

ner. Die von anderen Autoren (21, 93, 43, 8, 41, 14) gefundene Geschlechtsdifferenz ist in Tabelle 23 angegeben.

4.3.3. Kreatininausscheidung und Nierenfunktion

In unserem Steinpatientenkollektiv konnten wir bei Patienten mit Serumkreatininwerten zwischen 1,6 und 2,0 mg% eine anscheinend höhere Kreatininausscheidung feststellen ($\bar{x}$ = 1,97 g/die). Dieser Wert war jedoch nicht signifikant unterschieden von Ausscheidungen bei niedrigeren Serumkreatininwerten ($p > 0,05$) (Tab. 8).

JADRNY (43) fand mit sinkender Nierenfunktion und steigender Kreatininaemie eine Verminderung der Kreatininurie, wie auch schon früher von STEINITZ und TÜRKLAND (90) beobachtet.

Bei stark reduzierter Nierenfunktion (24-Stundenkreatininclearance < 10 ml/min) war bei den Untersuchungen von JADRNY die Kreatininurie nur noch halb so groß wie bei Gesunden. Der Variationskoeffizient schwankte von 15 % bei Gesunden bis 30 % bei stark eingeschränkter Nierenfunktion. Mit Abnehmen der Nierenfunktion wurde die Geschlechtsdifferenz in der Kreatininausscheidung geringer.

Nach unseren Befunden ändert sich die Kreatininausscheidung bei Nierenfunktionseinschränkung mit Serumkreatininwerten bis 2,0 mg% nicht, bei stärker einge-

schränkter Nierenfunktion ist nach den Befunden von JADRNY (43) mit einer Verminderung der Kreatininurie zu rechnen.

4.3.4 Schwankung der Kreatininausscheidung bei Mehrfachbestimmungen

Die größeren Schwankungen der Kreatinintagesausscheidung beim Einzelpatienten werden einmal auf Sammelfehler und auf Ernährungsfaktoren zurückgeführt. Hierbei hat sich jedoch gezeigt, daß durch die Zufuhr von reichlich Fleisch (Kreatin) keine Änderung der Kreatininausscheidung eintritt (93). Lediglich Fleischextrakt soll vermieden werden, da hierin viel Kreatinin enthalten ist. VESTERGAARD ist der Ansicht, daß die Schwankungen der Kreatininausscheidung vorwiegend durch Änderung der glomerulären Filtration oder durch Änderung der Sekretion bedingt sein könnte. BROD (10) fand Schwankungen von 300 % der glomerulären Filtrationsrate bei 2- bis 3-Stundenperioden in einem "Experiment" (nach VESTERGAARD).

In unserem Kollektiv der Steinpatienten ist die Standardabweichung der Kreatinin-24-StundenAusscheidung erheblich. Der Variationskoeffizient im Gesamtkollektiv liegt um 30 %. Diese Werte entsprechen jedoch denen von JACKSON. Der niedrigste und höchste Wert liegt bei V = 9 % und 34 % bei Männern und V = 2,9 % und 33,5 % bei Frauen.

JADRNY (43) fand in Abhängigkeit von der Nierenfunktion, wie oben erwähnt, Variationskoeffizienten von 15 bis 30 %.

Bei einzelnen Patienten ist die Kreatininausscheidung sehr konstant, bei anderen weist sie größere Schwankungen auf, weshalb van SLYKE bereits auf die Notwendigkeit der Feststellung des Variationskoeffizienten für jeden Probanden hinwies, wenn Aussagen gemacht werden sollen.

Diese Schwankungen in der 24-Stundenkreatininausscheidung von Patienten mit normalem Serumkreatinin und Kreatininclearance beruhen nach unseren Untersuchungen entweder auf Harnsammelfehlern oder aber sind von noch nicht definierten "Stoffwechselbedingungen" abhängig. Für diese "stoffwechselbedingten" Schwankungen seien folgende Beispiele angeführt (Abb. 12 und 13).

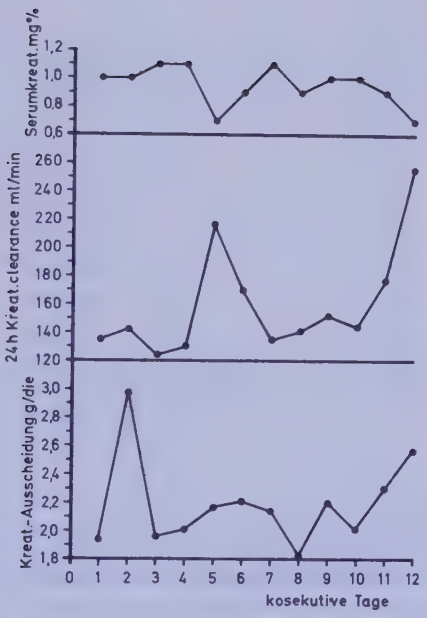


Abb. 12

24-Stundenkreatininausscheidung, 24-Stundenkreatinin-clearance und Serumkreatinin an 12 konsekutiven Tagen bei einem gesunden Mann.

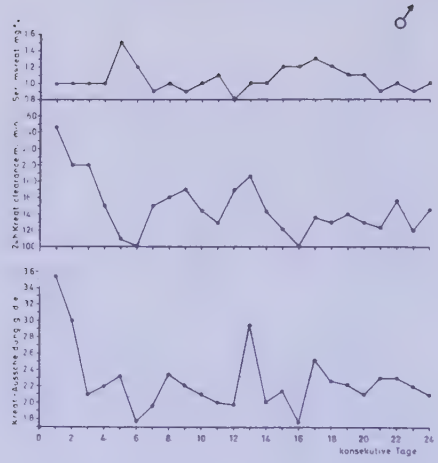


Abb. 13

24-Stundenharnvolumen, 24-Stundenkreatininausscheidung und Serumkreatinin an 24 konsekutiven Tagen bei einem Patienten mit rezidivierenden Nierensteinen beiderseits.

Diese zwei Beispiele zeigen gleichzeitig, daß die Schwankungen der 24-Stundenharnausscheidung bei diesen Patienten im Bereich zwischen 600 und 2500 ml lagen, aber die 24-Stundenkreatininausscheidung völlig unabhängig von der Harnmenge war. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit unserer Feststellung, daß für das gesamte Steinkrankenkollektiv keine Korrelation zwischen Harnvolumen und Kreatininausscheidung besteht (Tab. 22).

Bei den Frauen (N = 70) mit Serumkreatininwerten bis 1,2 mg% fanden wir bei 24-Stundensammelurinen an drei aufeinanderfolgenden Tagen bei 210 Bestimmungen 16-mal = 7,5 % ein Volumen unter 600 ml/die und 4-mal = 2 % über 2500 ml/die. Bei den Männern (N = 88) mit 264 Bestimmungen lagen die Werte entsprechend bei 7 % und 4 %.

Nur extreme Steigerungen der Diurese, wie wir sie bei den 1-Stundenclearanceuntersuchungen sahen (bis 1000 ml Harn/Std.), führten bei einigen Patienten zu einer erheblichen Steigerung der Kreatininausscheidung.

Zur Differenzierung "stoffwechselbedingter" auf Harnsammelfehler zurückzuführender Schwankungen der Kreatininausscheidung müssen immer Harnkreatininkonzentration und Harnvolumen verglichen werden.

Clearance- und Kreatininausscheidung sind selbstverständlich direkt voneinander abhängig, können jedoch im Einzelfall unterschiedliche Schwankungen aufweisen, wenn gleichzeitig Änderungen der Kreatininausscheidung und des Serumkreatininwertes auftreten (Abb. 14).

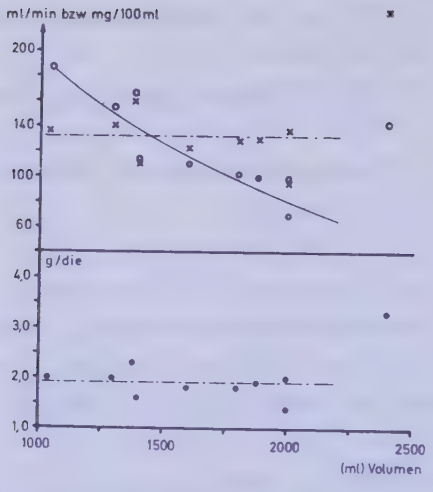


Abb. 14

Kreatininausscheidung und Clearance unabhängig vom Volumen, Konzentration bei steigendem Volumen fallend.

APPLEGARTH (3) stellte fest, daß die Schwankung in der Tagesausscheidung bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren schon erheblich ist und zwischen 100 bis 300 mg liegt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

a) Bei 119 Männern zwischen 16 und 66 Jahren und 80 Frauen zwischen 14 und 68 Jahren mit calciumhaltigen Steinen untersuchten wir an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen das Kreatinin im Serum, die Kreatininausscheidung und die 24-Stundenkreatininclearance. Die Patienten erhielten keine besondere Diät.

Bei 39 Männern und 24 Frauen sammelten wir mehr als fünf Tagesharne, um die individuellen Schwankungen zu errechnen.

b) Vom Normalkollektiv nierengesunder Patienten unserer Klinik (200 Männer und 150 Frauen) ausgehend, bestimmten wir die obere Grenze des Normalwertes für Serumkreatinin für Männer und Frauen bei 1,2 mg%.

c) Bei unserem Steinkollektiv besteht ein hochsignifikanter Unterschied des Serumkreatininwertes zwischen Männern und Frauen. ($\sigma^{\prime} \bar{x}$ = 1,04 mg% s = 0,15 und $\varphi \bar{x}$ = 0,9 mg% s = 0,15).

d) Bei den Mehrfachbestimmungen ließ sich erkennen, daß die Schwankungen des Serumkreatinins für das Einzelindividuum an verschiedenen Tagen nicht kleiner ist als die Schwankungsbreite im Normalkollektiv.

e) Bei unserem Steinpatientenkollektiv besteht ein signifikanter Geschlechtsunterschied in der Größe der 24-Stundenkreatininclearance. (♂ $\bar{x}$ = 117 ml/min und ♀ $\bar{x}$ = 91 ml/min).

f) Patienten mit Serumkreatinin im Normbereich und pathologischer 24-Stundenkreatininclearance werden ausführlich diskutiert.

g) Bei 55 Männern und 31 Frauen unseres Steinkollektives führten wir die 1-Stundenkreatininclearance durch.

Bei der 2 x 1-Stundenkreatininclearance fanden wir bei den Männern einen Mittelwert von $\bar{x}$ = 165 ml/min und bei den Frauen $\bar{x}$ = 128,5 ml/min. Für den einzelnen Patienten ließ sich keine Korrelation zwischen den Mittelwerten des ersten und zweiten Tages aufstellen.

5 Patienten mit einem normalen Serumkreatinin hatten einen pathologischen 1-Stundenclearancewert und 1 Patient wies bei einem erhöhten Serumkreatininwert eine pathologische 1-Stundenkreatininclearance auf.

Bei der 1-Stundenclearance nahm bei allen Patienten der Harnfluß zu. (Männer bis zu 14,5 ml/min und Frauen bis zu 15 ml/min).

h) Die Kreatininausscheidung ist bei Männern und Frauen hochsignifikant unterschieden.
(σ $\bar{x}$ = 1,72 g/die; φ $\bar{x}$ = 1,15 g/die).

Die Konstanz der Kreatinintagesausscheidung bei Mehrfachbestimmungen ist bei steinkranken Einzelindividuen Schwankungen unterworfen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADDIS, T., BARRETT, E., POOL, J., UREEN, H. J. and LIPPMANN, R.W.: The relation between protein consumption and diurnal variations of the endogenous creatinine clerance in normal individuals. J. clin. Invest. 30 (1951): 206

2. AMINO, J.S. and RELMAN, S.A.: The effect of eating on some of the clinically important chemical constituents of the Blood. Amer. J. clin. Path. 31 (1959): 155

3. APPLEGARTH, D.A., HARDWICK, D.F. and ROSS, P.M.: Creatinine excretion in children and the usefulness of creatinine equivalents in amino acid chromatography. CCA 22 (1968): 131

4. AVIRAM, A., BEN-ISHAY, D., CHOWERS, I. and CZACZKES, J.W.: Low plasma creatinine in diabetes mellitus. J. Lab. clin. Med. 67 (1966): 473

5. BARRETT, E. and ADDIS, T.: The serum creatinine concentration of normal individuals. J. clin. Invest. 26 (1947): 875

6. BEHRE und BENEDICT: Die Frage des Vorkommens von Kreatinin und Kreatin im Blut. J. of biol. Chem. 52 (1922): 11

7. BING, J. und EFFERSØE, P.: Comparative tests of thiosulphate and creatinine clearance in rabbits and cats. Acta physiol. scand. 15 (1948): 231

8. BORTH, R.
BREUER, H. und
GÜTGEMANN:
Urinvolumen und Ausscheidung von Kreatinin, 17-Ketosteroiden und 17-Hydroxycorticosteroiden während experimenteller Änderung der Flüssigkeitsaufnahme.
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 1 (1968)

9. BROCK, J.:
Biologische Daten für den Kinderarzt.
2. Aufl., Bd. 2 (1954): 319

10. BROD, J.:
Regulation of renal function.
acta med. Acad. sc. hung.
4 (1953): 369

11. BUCHT, H.:
Studies on renal function in man with special reference to glomerular filtration and renal plasma flow in pregnancy.
Scand. J. clin. & Lab. Invest.
3 (1951): 1-64

12. CAMARA, A.A.,
ARN, K.D.,
REIMER, A. and
NEWBURGH, L.H.:
The twenty-four hourly endogenous creatinine clearance as a clinical measure of the functional state of the kidneys.
J. Lab. clin. Med. 37 (1951): 743

13. CUSHNY, C.A.R.:
The secretion of the urine.
2. Aufl. London (1926)

14. DALE, N. E.:
A study of the urinary calcium, phosphorus, creatinine and sodium excretion of young adults in Sydney.
The Med. J. Aus. (1968): 791

15. DECKART, H.,
HERZMANN und
ROICK, H.:
^{51}Cr-bzw. ^{58}Co-EDTA und DTPA in der Nierendiagnostik.
Med. klin. 64 (1969): 1854

16. DEUTSCH, E.: Mitteilungen zur Nierenclearance und zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates mit Hilfe der Inulin- und Kreatininclearance. Klin. Med. 7 (1952): 385

17. DODGE, W.F., TRAVIS, L.B. und DAESCHNER, W.: Comparison of endogenous creatinine clearance with inulin clearance. Amer. J. Dis. Child 113 (1967): 683

18. DOERFFEL, K.: Beurteilungen von Analysenverfahren und Ergebnissen. 2. Aufl., Springer-Verlag 1965

19. DÖRING, P., SCHWETER, H., SCHUBERT, W. und SCHWAB, M.: Die endogene Kreatininclearance beim nierengesunden Menschen. Klin. Wschr. 31 (1953): 301

20. DONALDSON, I. M. L.: Comparison of the renal clearances of inulin and radioactive diatrizoate ("Hypaque") as measures of the glomerular filtration rate in man. Clin. Sci. 35 (1968): 513

21. DOOLAN, P.D., ALPEN, E.L. and THEIL, G.B.: A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. Amer. J. Med. 32 (1962): 65

22. DOXIADIS, S.A. and GOLDFINCH, M.K.: Comparison of inulin and endogenous creatinine clearance in young children. J. Physiol. 118 (1952): 454

23. DUBACH, U.C., METZ, I. und SCHMID, P.: Serumkreatininwerte bei 2258 arbeitstätigen Personen verschiedenen Alters und Geschlechts. Klin. Wschr. 12 (1957): 621

24. DU BOIS und DU BOIS: Arch. intern. Med. 17 (1916): 863

25. EDWARDS, K.D.G. and WHYTE, H.M.: Plasmacreatinine level and creatinine clearance as tests of renal function. Aust. Ann. Med. 8 (1959): 218

26. ENGER, E. and BLEGEN, E.M.: The relationship between endogenous creatinine clearance and serum creatinine in renal failure. Scand. J. clin. Lab. Invest. 16 (1964): 273

27. EPSTEIN, F.H., KLEEMAN, C.R. and HENDRIKX, A.: The influence of bodily hydration on the renal concentrating process. J. clin. Invest. 36 (1957): 629

28. FEER, E. und KLEINSCHMIDT, H.: Lehrbuch der Kinderheilkunde. VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1966, S. 895

29. FINGL, E.: Tubularexcretion of creatinine in rat. Amer. J. Physiol. 169 (1952): 357

30. FLASCHENTRÄGER, B. und LEHNARTZ, E.: Physiologische Chemie. Ein Lehr- und Handbuch für Ärzte, Biologen, Chemiker. 2. Bd., Springer-Verlag, Berlin 1957

31. GAYER, J. und KRAMER, J.: Die tubuläre Sekretion von endogenem Kreatinin. Kli. Wo. 12 (1957): 626

32. GUNDLACH, G. und HOPPE-SEYLER, G.: Methoden der Kreatininbestimmung in der Modifikation nach Technicon. (in Vorbereitung)

33. HARE, R.S.: Endogenous creatinine in serum and urine. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 74 (1950): 148

34. HARVEY, A.M., MALVIN, R.L. and VANDER, A.J.: Comparison of creatinine secretion in men and women. Nephron 3 (1966): 201

35. HAUGEN, H.N. and BLEGEN, E.M.: Blood urea and plasma endogenous creatinine in renal insufficiency. Scand. J. clin. Lab. Invest. 5 (1953): 63

36. HEATH, D.A., KNAPP, M.S. and WALKER, W.H.C.: Comparison between inulin and 51 Cr-labelled edetic acid for the measurement of glomerular filtration rate. The Lancet 23 (1968): 1110

37. HEIDELMANN, G., KOCH, E. und HAAKE, M.: Die Abhängigkeit der Ausscheidung des endogenen Kreatinins und des Phenolrots von der Diurese. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 62 (1956): 621

38. HESSE, L.; LUDWIG, H. und UTHGENANNT, H.: Untersuchungen mit Cr-51-EDTA zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate. Fortschr. Med. 20 (1967): 876

39. HUNTER, A. and CAMPBELL, W.R.: The amount and the distribution of creatinine and creatine in normal human blood. J. Biol. Chem. 33 (1918): 169

40. HWANG, W., LING, J. and SHAO, H.: The endogenous creatinine clearance as a measure of renal glomerular filtration rate. Clin. med. J. 72 (1954): 428

41. JACKSON, S.: Creatinine in urine as an index of urinary excretion rate. Health Physics 12 (1966): 843

42. JADRNY, L., PAVLIK, F. und SKODOVA: Kontrolle der 24-stündigen endogenen Kreatininclearance bei Nierenkranken durch Nomogramme. Kontrolle der Gesamtheit. Zschr. Inn. Med. 3 (1967): 80

43. JADRNY, L., SPEVACHOVA, J. und STAMPACHOVA:
Beziehung zwischen Clearance, Blutspiegel und Ausscheidung des endogenen Kreatinin.
Zschr. Inn. Med. 17 (1961): 756

44. JONES, F.:
A note on 24-hour urinary creatinine estimation as an index of accuracy in 24-hour urine collection.
J. Med. Lab. Technol. S. 156

45. JOSEPHSON, B., FÜRST, O. und JÄRNMARK, O.:
Age variation in the concentration of non protein nitrogen, creatinine and urea in blood of infants and children.
Acta paediat. 135 (1962): 111

46. JOSEPHSON, B. and DAHLBERG, G.:
Variations in the cell-content and chemical composition of the human blood due to age, sex and season.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 4 (1952): 216

47. KUHLBÄCK, B.:
Creatine and creatinine metabolism in thyrotoxicosis and hypothyroidism.
Acta med. scand. 331 (1957)

48. KUHLBÄCK, B., ERIKSSON, A. und FORSIUS, H.:
Plasma creatinine in different sex and age groups of a healthy isolated island population.
Acta med. scand. 423 (1964): 83

49. KUNI, H. und GRAUL, E. H.:
Cr-51-EDTA. Grundsätzliches zur Einführung einer neuen Substanz zur nuklearmedizinischen Bestimmung der glomerulären Clearance.
Atompraxis 12 (1966)

50. LADD, M. and RAISZ, L. G.:
Response of normal dog to dietary sodium chloride.
Amer. J. Physiol. 159 (1949): 149

51. LEUTHARDT, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. 15. neubearb. Aufl. (1963) Walter de Gruyter & Co., Berlin

52. MARSHALL, E.K. and GRAFFLIN, A.L.: Structure and function of kidney of lophius piscatorius. Bull. Johns Hopkins Hosp. 23, (1928): 205

53. MERTZ, D.P., SARRE, H. und CREMER, Z.: Über den diagnostischen Wert semiquantitativer Nierenfunktionsproben. Kli. Wo. 17 (1962): 889

54. OBERHAUSEN, E., KRÜCK, F., ROMAHN, A. und KIRSCH, W.: Vergleich zwischen der 51-Cr-EDTA-Clearance nach einmaliger Injektion und der klassischen Inulinclearance. Röntgenologenkongreß 1969

55. OBERHAUSEN, E. und ROMAHN, A.: Bestimmung der Nierenclearance durch externe Gammastrahlenmessung. Sonderdruck aus Radionuklide in Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnostik. (1968) F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York

56. PAGET, M., LIEFOOGHE, H., DUHAMEL, M. et PARENT, G.: Les données classiques sur l'élimination urinaire de la créatinine doivent-elles être révisées ? Ann. Biol. Clin. 20 (1962): 757

57. PAUMGARTNER, G., KRAUPP, O. und FISCHER, F.X.: Papierchromatische Auftrennung und Bestimmung von Kreatin und Kreatinin im Plasma. Clin. chim. Acta 8 (1963): 960

58. PETERS, J.P. and VAN SLYKE, D.D.: Quantitative clinical chemistry interpretations. Williams & Wilkens Co., Vol. 1 (1946), Baltimore

59. PLASS, E.D.: Placental transmission: Creatinine and creatin in the whole blood and plasma of mother and fetus. Bull. Johns Hopkins Hosp. 28 (1917): 137

60. POPPER, H., MANDEL, E. und MAYER, H.: Zur Kreatininbestimmung im Blute. Biochem. Z. 291 (1937): 354

61. POPPER, H.: Glomerulusinsuffizienz und tubuläre Funktionsstörung. Klin. Wschr. 16 (1937): 1454

62. PULLMANN, T.N., ALVING, A.D., DERN, R.J. and LANDOWNE, M.: Influence of dietary protein intake on specific renal functions in normal man. J. Lab. & Clin. Med. 44 (1954): 320

63. RAPOPORT, A. und HUSDAN, H.: Endogenous creatinine clearance and serum creatinine in the clinical assessment of kidney function. Canad. Med. Ass. J. 99 (1968): 149

64. REUBI, F.C.: Clearancetests in clinical medicine. Springfield Illinois XV (1963)

65. REUBI, F.: Faut-il préférer la mesure de la créatininémie à celle de l'urée sanguine ou de l'azote non protéique ? Schweiz. med. Wschr. 88 (1958): 1084

66. REHBERG, P.B.: Studies of kidney function. The rate filtration and reabsorption in the human kidney. Biochemic. J. 20 (1926): 447

67. REHBERG, P.B. and HOLTEN, C.: Studies on pathological function of kidneys in renal disease, especially Bright's disease. Acta med. scand. 74 (1931): 479

68. RICHARDS, A.N., WESTFALL, B.B. and BOTT, P.A. Inulin and creatinine clearances in dogs, with notes on some late effects of uranium poisoning. J. of Biol. Chem. 116 (1936): 749

69. ROSCOE, M.H.: Endogenous creatinine clearance in normal subjects. J. Clin. Path. 7 (1954): 327

70. ROSCOE, M.H.: The estimation of creatinine in serum. J. Clin. Path. 6 (1953): 201

71. ROSENFELD, S., SELLERS, A.L., MARMORSTON, J. and ELIASCH, H.: Effect of renin on renal function. Amer. J. Physiol. 179 (1954): 177

72. SCHIRMEISTER, J., WILLMANN, H. und KIEFER, H.: Über den oberen Normwert des Plasmakreatinin und seine Beziehung zu der glomerulären Filtrationsrate beim Menschen. Kli. Wo. 22 (1962): 1172

73. SCHIRMEISTER, J., WILLMANN, H. und KIEFER, H.: Endogenes Kreatinin in Serum und Harn. Kli. Wo. 17 (1963): 878

74. SCHIRMEISTER, J., WILLMANN, H. und KIEFER, H.: Plasmakreatinin als grober Indikator der Nierenfunktion. Dtsch. med. Wschr. 89 (1964): 1018

75. SCHIRMEISTER, J., WILLMANN, H. und KIEFER, H.: Kritische Beurteilung des Plasmakreatinins als Test des Glomerulusfiltrates. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70 (1964): 678

76. SCHIRMEISTER, J., LANG, E. und MAN, N.K.: Serumharnstoff und Serumkreatinin als Indikatoren der Nierenfunktion. Med. Klin. 64 (1969): 1314

77. SHANNON, J.A.: Renal excretion of creatinine in man. J. Clin. Invest. 14 (1935): 403

78. SHANNON, J.A.: Excretion of inulin by dog. Amer. J. Physiol. 112 (1935): 405

79. SHANNON, J.A.: Excretion of inulin and creatinine at low urine flows by normal dog. Amer. J. Physiol. 114 (1936): 362

80. SHANNON, J.A.: Renal excretion of exogenous creatinine in aglomerulare toad fish, opsanus tau. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 38 (1938): 245

81. SHANNON, J.A.: Control of renal excretion of water, effect of variations in state of hydration on water excretion in dogs with diabetes insipidus. J. exp. Med. 76 (1942): 371

82. SHANNON, J.A., JOLLIFFE, N. and SMITH, H.W.: Excretion of urine in dog, effect of maintenance diet, feeding, etc. upon quantity of glomerular filtrate. Amer. J. Physiol. 101 (1932):625

83. SLOT, C.: Plasma creatinine determination. A new and specific Jaffe reaction method. Scand. J. clin. Lab. Invest. 17 (1965): 381

84. SLYKE, D.D. van, HILLER, A. and MILLER, B.F.: Clearance extraction percentage and estimated filtration of sodium ferrocyanide in mammalian kidney. Comparison with inulin creatinine and urea. Amer. J. Physiol. 113 (1935): 611

85. SMITH, H.W. and CLARKE, R.W.: Excretion of inulin and creatinine by anthropoid apes and other infrahuman Primates. Amer. J. Physiol. 122 (1938): 132

86. SMITH, H.W.: The kidney, structure and function in health and disease. New York (1951)

87. SMITH, H.W.. Principles of renal physiology. New York - Oxford (1956)

88. SWANSON, R.E.: Creatinine secretion by frog renal tubule. Amer. J. Physiol. 184 (1956): 527

89. STARLINGER, H. und BERGHOFF, A.: Untersuchungen über die Anwendbarkeit der endogenen Kreatininclearance im Vergleich zur Inulinclearance in Ruhe- und Arbeitsversuchen bei gesunden Versuchspersonen. Int. Z. angew. Physiol. einschl. Arbeitsphysiol. 19 (1962): 194

90. STEINITZ, K. and TÜRKAND, H.: The determination of the glomerular filtration by the endogenous creatinine clearance. J. Clin. Invest. 19 (1940): 285

91. TEGER-NILSSON, A.C.: Serum creatinine determination using an ion exchange resin. Scand. J. clin. Lab. Invest. 13 (1961): 326

92. TOBIAS, G.J., McLAUGHLIN, R.F. and HOPPER, J.: Endogenous creatinine clearance. A valuable clinical test of glomerular filtration and a prognostic guide in chronic renal disease. New Engl. J. Med. 266 (1962): 317

93. VESTERGAARD, P., LEVERETT, M. S. and ORANGEBURG, N. Y.: Constancy of urinary creatinine excretion. J. Lab. & Clin. Med. Febr. (1958): 211

94. WESSON jr., L. G., ANSLOW, W. P. and SMITH, H. W.: Excretion of strong electrolytes. Bull. N. Y. Acad. Med. 24 (1948): 586

95. WINBERG, J.: The 24-hour true endogenous creatinine clearance in infants and children without renal disease. Acta paediat. (Uppsala) 48 (1959): 443

96. WINTER, K. A., EISFELD, G. und KNAUTH, T.: Zur Kreatinin- und Paraaminohippursäureausscheidung bei wechselnder Nierentätigkeit. Z. f. ges. Inn. Med. 9 (1954): 404

97. Wissenschaftliche Tabellen: GEIGY, 7. Aufl. 1968

98. ZENDER, R. et FALBRIARD, A.: Analyse automatique de la créatinine dans le sérum et dans l'urine. Valeurs normales chez l'homme de la créatininémie et de la clearance. Clin. chim. Acta 12 (1965): 183

DANKSAGUNG

Bei Herrn Professor Dr. C. E. ALKEN, Direktor der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes, möchte ich mich bedanken für die Erlaubnis, in seiner Klinik die Arbeit erstellen und dazu die Klinikräume und das Krankenblattarchiv benutzen zu dürfen.

Ferner gilt mein Dank Herrn Privatdozent Dr. rer. nat. G. GUNDLACH für die Überlassung des Themas, für freundliche Hilfe und Rat bei der Ausarbeitung der Arbeit und für seine Unterstützung bei den Laborversuchen.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. M. BRESSEL für die Hilfe bei der Sichtung der Krankenblätter und Röntgenbilder und für seine wertvollen Anregungen aus klinischer Sicht für die Diskussion und Zusammenstellung der Ergebnisse.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei den Damen des Labors der Urologischen Klinik für die Auswertung des Untersuchungsmaterials bedanken.

LEBENSLAUF

Am 5. April 1942 wurde ich als Tochter von Carl-Ludwig Schwenn, Dr. med., und seiner Ehefrau Magda, geb. Mumm, in Berlin geboren.

Von 1948 bis 1954 besuchte ich die Grundschule in Berlin. 1954 wechselte ich über auf die Oberschule wissenschaftlichen Zweiges und legte dort am 8. 3. 1962 das Abitur ab.

Zum Sommersemester 1962 immatrikulierte ich mich an der Universität des Saarlandes. Ab Wintersemester 1962/63 bis zum Ende des Sommersemesters 1966 studierte ich an der Freien Universität Berlin und legte dort am 13. 5. 1966 das Physikum ab.

Vom 2. klinischen Semester ab November 1966 bis zum Staatsexamen am 15.7.1969 war ich wieder an der Universität des Saarlandes immatrikuliert.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in der Urologischen, Chirurgischen- und Medizinischen Klinik (Dialyse-Abteilung) der Universität des Saarlandes.